

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE 445 N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

STRUMZA Moïse Vital (6.826)

Né à Mersin, le 18 Août 1907

DE LA

RÉGÉNÉRATION SANGUINE
DANS L'ANÉMIE PROLONGÉE
EXPERIMENTALE

Pouvoir érythropoïétique du Carotène

Président : M. Léon BINET, Professeur

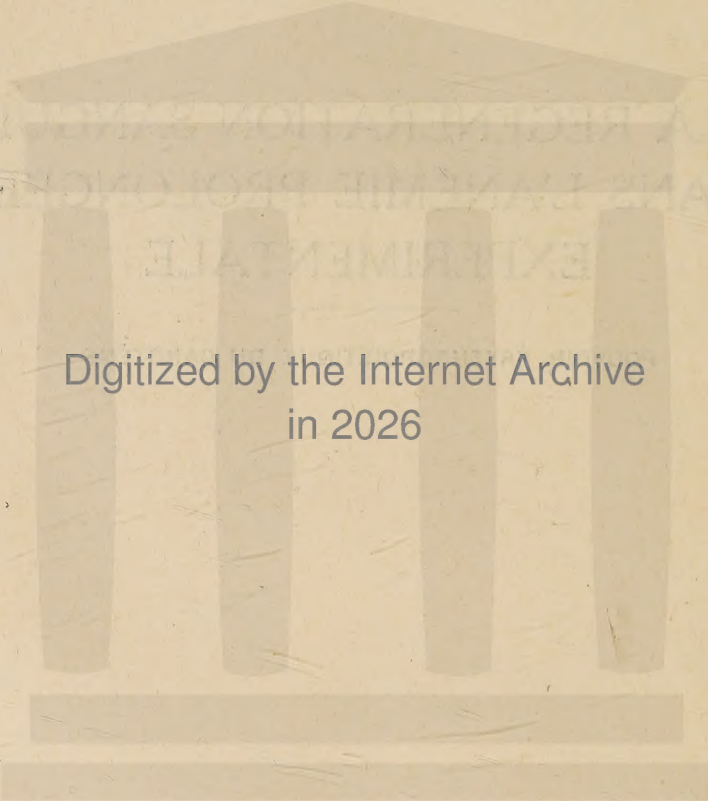
PARIS

....

1931

DE LA RÉGÉNÉRATION SANGUINE
DANS L'ANÉMIE PROLONGÉE
EXPERIMENTALE

POUVOIR ÉRYTHROPOIÉTIQUE DU CAROTÈNE



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ÉE 1931

THÈSE

N°

POUR LE

DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE PARIS

(Mention MÉDECINE)

PAR

STRUMZA Moïse Vital (6.826)

Né à Mersin, le 18 Août 1907

DE LA

ÉGÉNÉRATION SANGUINE DANS L'ANÉMIE PROLONGÉE EXPERIMENTALE

Pouvoir érythropoïétique du Carotène

Président : M. Léon BINET, Professeur

PARIS

....

1931

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIERE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale.....	GREGOIRE.
Physiologie	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie.	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.....	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale.....	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive.....	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.....	MENETRIER.
Pathologie expérimentale et comparée.....	RATHERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie.....	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBE
Hygiène et clinique de la première enfance.....	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants.....	NOBECOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.....	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.....	TEISSIER.
	DELBET.
	CUNEO.
Clinique chirurgicale	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique.	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBREDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.....	Léon BERNARD.
Professeur sans chaire	MAUCLAIRE.



II. — AGREGES EN SCIENCE

MM.

AJOUANINE ..	Neurologie et Psychiatrie
AILEY BERT.	Physiologie.
BERTIN	Pathologie médicale.
NARD (Henri)...	Pathologie médicale.
NNIERE	Chimie biologique.
OCQ.	Pathologie chirurgicale.
ULE.	Pathologie médicale.
DENAT	Pathologie chirurgicale.
THALA	Pathologie médicale.
ABROL	Pathologie médicale.
EVALLIER. ...	Pathologie médicale.
GAUDART D'ALLAINES..	Pathologie chirurgicale.
GNON.	Physique.
NZELOT.	Pathologie médicale.
ALLE	Obstétrique
Y	Urologie.
RNIER.	Pathologie expérimentale.
STINEL	Bactériologie.
TELLIER	Pathologie chirurgicale.
ROUD	Histologie.
RVIER.	Pathologie médicale.
VELACQUE ..	Anatomie.
TINEL.	Pathologie médicale.
ANNON	Hygiène.

MM.

LABBE (Henri) ..	Chimie biologique.
LAROCHE (Guy) ..	Pathologie médicale.
LEMAITRE.	Oto-rhino-laryngologie.
HUGUENIN.	Anatomie pathologique.
LEVEUF	Pathologie chirurgicale.
LEVY-VALENSI ..	Neuro-psychiatrie.
LIAN.	Pathologie médicale.
HAZARD	Pharmacologie.
MILLOT	Histologie.
MONDOR.	Pathologie chirurgicale.
MOREAU.	Pathologie médicale.
MOULONGUET ...	Pathologie chirurgicale.
MOURE.	Pathologie chirurgicale.
MULON	Histologie.
OERLING.	Anatomie pathologique.
OLIVIER.	Anatomie.
PIEDELIEVRE ..	Médecine légale.
PORTES	Obstétrique
QUENU.	Pathologie chirurgicale.
RICHET	Physiologie.
SEZARY	Dermatologie et syphiligraphie.
VALLERY-RADOT	Pathologie médicale.
(Pasteur).	
VAUDESCAL	Obstétrique
VELTER	Ophthalmologie.
VERNE.	Histologie.
VIGNES.	Obstétrique

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

SQUET.	Pharmacologie.
ENIOT.	Obstétrique
QUEUX	Obstétrique
VEU-LEMAIRE	Parasitologie

MM.

RETTERER.	Histologie.
ZIMMERN.	Physique.
LEROUX	Anatomie pathologique.

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE, à titre permanent

MM.		MM.	
ABRAMI	Clinique médicale.	CHEVASSU.	Clinique chirur
CHIRAY		HEITZ-BOYER ..	
DEBRE.		MATHIEU	
DUVOIR		MOCQUOT	
FIESSINGER		PROUST	
LAIGNEL-	Clinique chirurgicale	SCHWARTZ	Clinique obst
LAVASTINE..		LE LORIER	
BASSET		LEVY-SOLAL.	
		METZGER	

V. — CHARGES DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	Chargé du cours de chirurgie orthopéd chez l'adulte pour les accidentés du tra les mutilés de guerre et les infirmes adu
FREY	Stomatologie.
CHAILLEY-BERT, Agrégé ..	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLE	Puériculture

*Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opin
émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être consid
comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbo
ni improbation.*

A MES PARENTS ET A MES AMIS

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR LÉON BINET

*Que nous tenons à remercier pour sa
bienveillance à notre égard et les pré-
cieux conseils grâce auxquels nous
avons mené à bien notre travail.*

A TOUS NOS MAITRES

AVANT - PROPOS

Dans la Thérapeutique des Anémies chroniques — à côté du traitement étiologique, applicable seulement dans un nombre restreint de cas, et presque toujours insuffisant à lui seul pour amener la guérison — une large part doit être réservée aux agents destinés à provoquer ou à activer la régénération sanguine. Très nombreux et de natures très différentes — physiques, chimiques, diététiques, etc. — sont ceux qui ont été proposés, mais leur activité est loin d'être égale et varie d'ailleurs avec la forme de l'anémie considérée. Si les résultats obtenus par quelques-uns d'entre eux, tels que les préparations ferrugineuses dans la Chlorose et le foie cru dans l'Anémie pernicieuse sont indéniables, ces mêmes agents n'ont pas la même influence sur d'autres formes de l'Anémie, celles dites aplastiques par exemple, et d'autres agents sont dénués de toute activité.

Pourquoi observe-t-on de pareilles différences? Tant que nous ne connaissons pas la pathogénie exacte des troubles de l'hématopoïèse à la base des Anémies, les raisons nous échapperont et, quant au mécanisme de l'action favorable observée, nous en serons réduits à des hypothèses. Chacune d'elles a ses défenseurs, mais aucune d'entre elles n'explique la totalité des faits.

Le principe actif d'une substance à pouvoir érythropoïétique agit-il en excitant directement les organes hématopoïétiques, la moelle osseuse en particulier?

Apporte-t-il tout simplement les matériaux nécessaires à l'élaboration du noyau hémoglobinique ou à l'édification du stroma globulaire?

Une hormone ou une vitamine nécessaire pour une érythrogenèse normale est-elle formée sous l'influence d'un agent à pouvoir antianémique ou sa production dans l'organisme est-elle augmentée?

Enfin y-a-t-il suppression d'une hémolysine provenant d'une pullulation microbienne dans l'intestin grêle ou réalisation d'une impermeabilité de la muqueuse intestinale à son passage?

Nous n'avons pas l'intention d'entrer dans ces discussions par suite de l'impossibilité où nous nous trouvons d'apporter des faits tranchant le débat. Nous voulons simplement exposer dans ce mémoire les recherches que nous avons entreprises sur le conseil de Monsieur le Professeur Léon BINET, dans son laboratoire de Physiologie, sur la production expérimentale de l'Anémie pronlongée chez le Chien, sa réparation spontanée et l'influence sur elle de certains facteurs dont nous avons voulu connaître le pouvoir hématopoïétique.

CHAPITRE I.

TECHNIQUES

A — LES EXAMENS DE SANG.

B — LE REGIME DE L'ANIMAL.

C — REALISATION D'UNE ANEMIE
PROLONGEE.

UTILISATION DES SAIGNEES REPETES.

CHAPITRE I

TECHNIQUES

A — LES EXAMENS DE SANG.

Les examens effectués ont porté sur la numération des globules rouges, celle des leucocytes, sur le dosage de l'hémoglobine, la mesure du temps de coagulation du sang, l'examen du sang sec sur lames etc.

Le sang à examiner est recueilli par ponctions du cœur le jour où une saignée est pratiquée. Ce sont les premières gouttes qui servent à faire nos préparations; il importe de se mettre à l'abri des causes d'erreur produites par la perturbation provoquée dans la composition du sang par l'hémorragie. Le jour où le chien ne doit pas être saigné, l'examen porte sur une goutte de sang obtenu par piqûres d'une veine de l'oreille à l'aide d'un vaccinostyle après lavage à l'éther; l'incision de l'oreille en dehors d'une veine est une pratique que nous avons formellement rejetée. Après un certain nombre de piqûres, la veine finit par devenir inutilisable. Elle devient saillante, dure comme oblitérée; mais après deux ou trois semaines de repos, parfois même plus vite, le cours du sang s'y rétablit. A la fin d'une série de saignées, l'augmentation de la coagulabilité du sang

rend les préparations assez difficiles ; c'est alors qu'il faut augmenter d'attention pour empêcher l'excoriation de la peau et l'étalement de la goutte.

ELEMENTS FIGURES DU SANG

Numération des hématies. — Pour la numération globulaire, nous avons employé le mélangeur de Potain et le liquide de Hayem. La cellule utilisée a été celle de Malassez. Nous avons toujours employé des dilutions à 1 pour 300. Notre préparation est faite avec la 5^e goutte pour avoir une constante. Après avoir rendu homogène le mélange, sang et liquide de dilution, nous avons soin de maintenir en continuant d'agiter, la tige du mélangeur en l'air pendant un temps sensiblement égal à celui exigé pour laisser écouler les premières gouttes et faire la préparation. Par cette petite manœuvre, nous annulons les effets d'une sédimentation rapide toujours possible et qui nous donnerait des chiffres trop forts. Nous comptons pour un sang normal les hématies contenues dans 5 rectangles de 20 petits carrés. Pour un sang anémique, nous en comptons un nombre d'autant plus grand que l'abondance des globules est moindre. Des doubles numérations de contrôle ont été pratiquées. Les résultats des numérations que nous avons faites sur des chiens dans le sang périphérique, obtenu par la piqûre d'une veine à l'oreille et sur le sang central, recueilli dans le ventricule gauche, seront donnés avec le dosage de l'hémoglobine dans deux tableaux séparés.

Numération des leucocytes. — Les globules blanc, faciles à distinguer à cause de la réfringence de leurs noyaux, sont comptés sur la même prépa-

ration, mais en dénombrant tous ceux qui se trouvent sur tout le quadrillage, soit dans un volume de 1 mm^3 , de sorte que l'on n'a à multiplier ce nombre que par le taux de la dilution. Le chiffre normal chez le chien par mmc. est de 12.500.

Les examens sont effectués chez chaque animal toujours avec la même cellule et le même mélangeur, autant pour la numération des hématies que pour le dosage de l'hémoglobine.

De cette façon les divergences toujours possibles par la construction des appareils, ne peuvent entrer dans l'appréciation de nos résultats.

HEMOGLOBINE ET VALEUR GLOBULAIRE

Dosage de l'hémoglobine. — Pour effectuer un dosage de l'hémoglobine, par spectrophotométrie aussi bien que par colorimétrie, il est indispensable de faire laquer le sang.

Celui du chien laque très facilement; l'eau distillée y suffirait. Mais dans l'eau contenant 10/100 de bicarbonate de soude, l'hémolyse est instantanée.

C'est cette solution que nous avons employée.

La dilution à 1 % s'effectue dans des mélangeurs du type Potain, mais plus volumineux, que nous avons fait construire dans cette intention.

Après avoir effectué une première évaluation, nous ajoutons dans le godet de l'appareil avec la même pipette, une quantité égale d'eau distillée qui entraîne les traces d'oxyhémoglobine demeurées sur les parois. Ainsi notre 2^e détermination porte sur une dilution à 1/200.

Tous nos dosages ont été effectués à l'aide de l'appareil de A. Baudouin et H. Bénard.

Nous n'avons pas voulu faire usage d'un colorimètre, car, les « solutions-étalon » d'oxyhémoglobine s'altèrent très rapidement. En utilisant celles de carboxyhémoglobine, l'altération est plus lente, mais en trois ou quatre semaines au maximum, elles ne sont plus utilisables. Les étalons colorimétriques en verre coloré du commerce sont tous défectueux. On peut avec la fuchsine et l'acide picrique ou d'autres combinaisons chimiques, avoir des teintes comparables à celles du sang ; mais l'étalonnage à l'aide d'une solution d'oxyhémoglobine cristallisée, rend l'emploi de cette méthode trop peu précis.

Pour toutes ces raisons nous avons préféré la *spectrophotométrie*. Cette méthode est basée sur le rapport constant entre l'opacité des bandes d'absorption du sang laqué et de sa contenance en oxyhémoglobine.

C'est le milieu de la bande de droite que nous considérons. En augmentant ou en diminuant la hauteur de la colonne de la solution d'oxyhémoglobine, nous rendons l'opacité de cette bande égale à celle d'une plaque sombre absorbante, ayant rigoureusement la même teinte, par conséquent. Cette plaque a préalablement été étalonnée par nous-même, grâce à une dizaine de dosages de fer, effectués par la méthode de P. FLEURY et J. MARQUE sur des sangs normaux ou hypohémoglobiniques recueillis par ponction du cœur.

Grâce à une table que nous avons dressée, nous obtenons, par une simple lecture de la hauteur de la colonne de la solution de sang à 1/200 dans l'eau bicarbonatée à 10/100, la valeur *en grammes et milligrammes* de l'hémoglobine contenue dans le sang en question. En réalité c'est la fraction à l'état d'oxyhé-

moglobine dont la détermination est effectuée. D'ailleurs les examens colorimétriques portent également sur l'oxyhémoglobine et non sur l'hémoglobine.

Lorsque l'examen porte sur le sang veineux, nous agissons un certain temps à l'air la solution d'hémoglobine afin de déterminer une oxydation plus complète.

Ainsi les valeurs deviennent identiques à celles trouvées sur le sang artériel. Il faut noter cependant que dans le sang veineux périphérique, la richesse en éléments figurés est plus grande que dans le sang central artériel, de sorte que en réalité, on n'obtient pas un même degré d'oxydation par l'aération que par la respiration. En apparence, et pour cette raison la valeur globulaire est plus faible dans le sang veineux que dans le sang artériel.

Ces différences ne jouent aucun rôle dans nos expériences, puisque les examens qui nous servent de terme de comparaison sont effectués sur du sang d'origine identique. Nous avons voulu cependant déterminer les relations exactes qui unissent les valeurs du sang artériel et veineux.

Nous nous y sommes pris de deux façons :

1° En dosant l'hémoglobine et en comptant les globules rouges et les leucocytes simultanément dans le sang recueilli par ponctions du ventricule gauche et de la veine marginale ou médiane de l'oreille.

2° Nous avons effectué des examens chez 21 chiens neufs au cœur et chez 12 autres à l'oreille.

Dans les tableaux 1 et 2, les valeurs que nous avons trouvées, sont données à côté du poids et du sexe de chaque animal ; nous les publions à cause de l'intérêt qu'ils présentent dans l'interprétation des

résultats de nos expériences. Ce sont elles qui nous ont servi à déterminer la valeur normale de l'hémoglobine pour le nombre moyen des globules rouges chez le chien de 6.650.000. (HAYEM).

TABLEAU 1
Chiens non endormis
Sang du *ventricule gauche*.

NUMÉROS D'ORDRE	SEXE	POIDS en kilogrammes	NOMBRE des HÉMATIES	HÉMOGLOBINE		VALEUR GLOBLAIRE absolue en grammes $\times 10^{-12}$	
				en grammes p. 100 grammes de Sang	p. 100 de la quantité normale		
I	M	7,000	8.240.000	20,000	144,90	25,48	
II	M	17,500	6.840.000	13,483	97,71	20,69	
III	F	17,000	6.400.000	12,371	89,65	20,29	
IV	M	16,300	6.380.000	17,143	124,23	28,21	
V	M	27,000	7.910.000	15,789	114,42	20,96	
VI	M	28,000	6.300.000	12,245	88,72	20,40	
VII	F	19,200	6.252.000	14,627	106,00	24,56	
VIII	M	15,000	7.670.000	12,245	88,72	16,76	
IX	M	17,700	7.070.000	17,895	129,65	26,57	
X	M	17,750	6.950.000	17,143	124,23	25,89	
XIV	M	18,400	7.690.000	17,646	127,83	24,09	
XVIII	M	9,500	8.070.000	17,143	124,23	23,53	
XX	F	23,200	6.840.000	16,666	120,77	25,58	
XXI	M	24,000	8.300.000	18,181	131,75	23,00	
XXII	M	21,000	7.760.000	16,000	116,00	21,65	
XXIII	F	15,000	6.260.000	14,118	102,30	23,68	
XXIV	M	23,600	8.850.000	18,181	131,75	21,57	
XXV	M	21,200	7.210.000	15,789	114,42	22,99	
XXVII	F	19,300	6.180.000	12,500	90,58	21,40	
XXX	F	12,400	6.300.000	13,483	97,71	22,47	
XXXII	M	14,000	6.260.000	12,245	88,72	20,53	

TABLEAU 2

Chiens non endormis
Sang d'une veine de l'oreille.

NUMÉROS D'ORDRE	SEXE	POIDS en kilogrammes	NOMBRE des HÉMATIES	HÉMOGLLOBINE		VALEUR GLOBLAIRE absolue en gr. $\times 10^{-12}$	
				en grammes p. 100 grammes de Sang	p. 100 de la quantité normale		
XI	M	20,600	10.760.000	18,750	135,88	18,29	
XII	M	17,100	7.980.000	16,216	117,53	21,35	
XIII	F	17,200	8.900.000	16,000	116,00	18,87	
XIV	M	18,300	8.280.000	17,895	129,65	22,69	
XV	M	15,700	6.570.000	15,000	108,70	23,97	
XVI	M	21,000	8.000.000	17,895	129,65	23,48	
XVII	M	20,000	9.600.000	18,181	131,75	19,88	
XIX	F	18,300	6.700.000	13,636	98,83	21,37	
XXVI	M	20,300	6.200.000	12,000	86,96	20,33	
XXVIII	F	14,600	6.600.000	12,395	89,07	19,72	
XXIX	M	18,000	5.500.000	11,111	80,51	21,21	
XXXI	M	21,200	6.700.000	13,187	95,55	20,67	

Dans le tableau 1 le sang a été retiré du ventricule gauche, les chiens étant tous éveillés.

Pour les hématies la moyenne est de 7.104.000

Le nombre le plus fort observé a été de 8.850.000 chez un chien mâle pesant 23 kgr. 600 avec 18 gr. 181 d'hémoglobine (131,75 %) la valeur globulaire étant de 21 $\mu\mu$ gr. 57.

Le chiffre le plus bas, de 6.252.000 chez une femelle de 19 kgr. 200 avec 14 gr. 627 d'hémoglobine pour 100 gr. de sang; la valeur globulaire étant beaucoup plus forte 24 $\mu\mu$ gr. 56.

La moyenne de la quantité d'hémoglobine pour 100 gr. de sang est de 15 gr. 422.

Le chiffre le plus élevé a été observé chez un mâle de 7 kgr. et a été de 20 gr. (144,90 %) et le plus bas, chez trois mâles également, du poids variant de 38 kgr. à 14 kgr. a été de 12 gr. 245 (88,72 %). La valeur globulaire moyenne a été de 22 $\mu\mu$ 82 entre 28 $\mu\mu$ gr. 21 et 16 $\mu\mu$ gr. 76.

Dès le premier coup d'œil jeté sur le tableau 2 dont les valeurs se rapportent au sang retiré d'une veine de l'oreille — on est frappé des chiffres élevés traduisant l'abondance des globules rouges. Les nombres supérieurs à 8.000.000 ne sont pas rares et le plus élevé atteint 10.760.000. Mais l'on observe aussi des chiffres assez bas: 5.500.000 dans un cas. La moyenne est de 7.649.000.

Les quantités d'hémoglobine pour 100 gr. de sang ne semblent guère différer de celles observées avec le sang artériel: la moyenne est de 15 gr. 1888 pour 100 gr. de sang.

A présent, si nous prenons les valeurs moyennes des nombres relevés dans le sang artériel et veineux, nous obtiendrons les valeurs suivantes: globules rouges 7.376.500 par mmc.; hémoglobine 15 gr. 3054 pour 100 gr. de sang soit pour 6.650.000

globules rouges, 13 gr. 798 d'hémoglobine dans 100 gr. de sang.

C'est cette valeur de 13 gr. 798 que nous adoptons comme quantité normale d'hémoglobine et qui dans toutes nos appréciations comptera pour 100 %. Il ne faut pas oublier le degré de convention que représente cette manière de présenter l'hémoglobine en pourcentages de la valeur soit-disant normale: parmi nos chiens neufs et reposés, il y en a dont l'hémoglobine va jusqu'à 144,90 % et d'autres où elle ne dépasse pas 88,72 %; présentées sous cette forme, ces valeurs semblent être considérées comme pathologiques. D'un autre côté chaque expérimentateur tend à prendre un chiffre personnel comme valeur normale et les comparaisons sont rendues très difficiles. Pourquoi n'adopterait-on pas, comme on le fait couramment pour d'autres éléments du sang, tels que le glucose, l'urée, etc., une notation en grammes par litre ou par 100 gr. de sang?

Comme nous pesons continuellement le sang, c'est en grammes pour 100 gr. de sang que nous en parlerons. Cependant, pour ne pas rompre avec les habitudes, nous donnerons toujours à côté de cette notation celle en pourcentage.

La même question se pose avec la *valeur globulaire*. On sait qu'elle s'obtient en divisant le rapport de la quantité d'hémoglobine à la normale par celui du nombre des globules rouges ou chiffre normal. Dans nos évaluations elle est égale à l'unité lorsque

$$\text{l'on a } \frac{n}{6.665.000} : \frac{\text{Hb}}{13,798} = 1. \text{ « n » désignant le}$$

nombre des globules rouges et Hb la quantité en grammes d'hémoglobine pour 100 gr. de sang. Cette

valeur globulaire, toute artificielle, ne vaut que pour une espèce animale particulière, elle ne rend pas compte de la charge en hémoglobine du globule rouge.

La *valeur globulaire absolue* par contre, est obtenue en divisant simplement l'hémoglobine en grammes contenue dans un millimètre cube de sang par le nombre des hématies contenues dans le même volume. Elle représente donc le poids de l'hémoglobine contenue dans un globule rouge. On la représente par le poids en $\mu\mu$ gr. ou gr. $\times 10^{-12}$. Chez l'homme normalement sa valeur est aux environs de 32 $\mu\mu$ gr.

Chez le chien elle est beaucoup plus faible: d'après nos calculs elle est de 22 $\mu\mu$ gr. 82 pour le sang du ventricule gauche.

Comme pour l'hémoglobine nous donnerons également dans nos tableaux la valeur globulaire absolue et la valeur globulaire ordinaire.'

AUTRES EXAMENS

En dehors des examens mentionnés ci-dessus, nous avons recherché le *temps de coagulation* du sang par la méthode de Ch. ACHARD et Léon BINET de l'ascension du sang dans un tube capillaire. Nous n'en parlerons pas cependant, nos résultats ne montrant rien de plus que ce que l'on connaît déjà à savoir :

1° Les saignées en série produisent une diminution de plus en plus marquée du temps de coagulation.

2° Ce temps est plus court à la fin de la saignée qu'au début malgré que le sang ne soit jamais en contact avec un tissu traumatisé.

3° Après une cessation des saignées pendant 9 jours il redevient presque toujours normal.

Des *examen du sang sec sur lame* ont été effectués après coloration au May-Grünvald ou au Giemsa. Mais ils ne présentent pas un fort grand intérêt: très rapidement après les saignées apparaissent les formes globulaires de réparation. Celles-ci se limitent presque toujours à la mobilisation des premières réserves (WALLICH et ABRAMI) et l'intervalle de 9 jours entre les deux séries de saignées est trop court pour amener leur disparition.

B. — LE REGIME ALIMENTAIRE DES ANIMAUX EN EXPERIENCE

Les expériences ont porté toutes sur des chiens adultes dont le poids a varié de 9 à 27 kgr. Ces animaux étaient placés dans des cages à l'abri du soleil, dans une certaine obscurité. Une aération satisfaisante était ménagée. Ils furent soumis tous au régime suivant: une soupe était préparée par l'ébullition de 1 kg. de rognures de viande et d'os dans 50 litres environ d'eau. Il y était ajouté une certaine quantité de légumes tels que poireaux, navets, salades etc., tous peu riches en fer. Une grande quantité de pain sec trempant dans la soupe complétait la ration. L'ébullition était prolongée durant deux heures et demie à trois heures. En dehors de cette nourriture, les chiens ne recevaient aucun autre aliment. La quantité de fer contenu dans la ration journalière de chaque animal, était de 12 à 16 mmg. Cette quantité dépasse largement le minimum nécessaire pour la réparation de l'usure de l'hémoglobine par le fonctionnement normal de l'organisme. Ce régime est tel qu'un chien normal peut vivre pendant

des mois, non seulement sans présenter de diminution de poids, mais encore en engraisant. Par contre, une chute de l'hémoglobine et des globules rouges, est toujours observée, chute progressant avec la durée de l'usage de ce régime.

Le repas est administré une fois par jour à six heures de l'après-midi, tandis que les diverses manipulations sont effectuées tous les jours entre deux et quatre heures. Les substances dont nous voulons étudier l'action sur le sang sont administrées avant les repas. Le lait est un très bon véhicule n'ayant aucune action — du moins le lait concentré non sucré — et les chiens en étant généralement très friands. Nous n'avons dû jamais recourir au gavage à la sonde.

Nous présentons ci-dessous, sans préjuger aucunement du mécanisme intervenant, quelques observations d'anémie légère survenue chez des chiens normaux, durant l'administration du régime de base. Les examens ont porté sur le sang obtenu par piqûre d'une veine de l'oreille.

OBSERVATION — I

Chien XII. — Mâle, adulte. Poids 17 kgrs 100.

Action anémiant du régime de base pour le chien normal

Le 27 janvier 1931, ce chien fut soumis au régime de base, sans aucune autre intervention. Une goutte de sang, obtenue par piqûre d'une veine de l'oreille était examinée journellement.

Le premier jour nous avons observé les valeurs suivantes:

Nombre des hématies 7.980.000 par mmc.

Hémoglobine 16 gr. 216 pour 100 gr. de sang (117,53 %).

Valeur globulaire 21 $\mu\mu$ gr. 33 (0,98).

Nombre des leucocytes 12.600.

Pas de formule de réparation globulaire. Dès le surlendemain tous les chiffres ont diminué sauf celui de la valeur globulaire qui s'est élevé à 22 $\mu\mu$ gr. 39 (1039).

Le lendemain modification dans le même sens. Le 5^e jour les nouvelles valeurs observées sont:

Poids 16 kgr. 900.

Globules rouges 7.170.000 par mmc.

Hémoglobine 15 gr. 789 (114,42 %).

Leucocytes 8.400.

Valeur globulaire 23 $\mu\mu$ gr. 12 (1.061).

Cette diminution du nombre des globules et de la quantité d'hémoglobine ne peut être attribuée à une hydratation puisque le poids a baissé simultanément.

Comme nous le verrons par la suite l'administration de vitamine A n'a pas arrêté la production de cette anémie qui s'est poursuivie aussi régulièrement jusqu'à l'administration de carotène. Le 12^e jour nous enregistrons:

Pour le nombre des hématies 5.536.000

Pour la quantité d'hémoglobine dans 100 grammes de sang, 12 gr. 903 (93,50 %).

Pour la valeur globulaire 24 $\mu\mu$ 45 (1,120).

Les leucocytes, les deux derniers jours, sont revenus à la normale: 13.200.

OBSERVATION — 2

Chien XIII. — Femelle adulte. Poids 17 kgrs 200

Action anémiant du régime de base

Le 4 mars 1931, l'animal est mis en observation, une fois soumis au régime de base. Les valeurs enregistrées à l'examen de son sang étaient les suivantes:

Nombre des hématies 8.900.000.

Quantité d'hémoglobine 16 grammes (116 %).

Valeur globulaire 18 $\mu\mu$ gr. 99 (0,865).

Trois jours après elles étaient de 8.390.000 globules rouges, 15 gr. 410 d'hémoglobine (111,66 %), la valeur globulaire s'était élevée à 19 $\mu\mu$ gr. 28 (0,885).

Le 6^e jour la baisse était encore plus accentuée: les hématies étaient à 6.990.000 par mmc., l'hémoglobine à 13 gr. 333 pour 100 gr. de sang (96,60 %), la valeur globulaire s'était élevée encore davantage: 20 $\mu\mu$ gr. 03 (0,920).

Ici non plus on ne peut incriminer une hydratation, le poids étant demeuré à 17 kgrs. 200.

OBSERVATION — 3

Chien XIV. — Mâle adulte. Poids 18 kgr. 300

Observation calquée sur les précédentes

Le 9 mars 1931, le nombre des globules rouges était de 8.280.000, dans le sang d'une veine de l'oreille.

La quantité d'hémoglobine était de 17 gr. 895 (129, 68 %).

Le nombre des globules blancs, de 11.400.

La valeur globulaire était de 22 $\mu\mu$ gr. 69 (1,041).

Dès le lendemain les deux premières valeurs commencent à diminuer; le 3^e jour elles sont déjà à 7.690.000 pour les globules rouges, 17 gr. 646 pour l'hémoglobine (127,83 %). Les leucocytes sont à 12.000. La valeur globulaire s'est élevée à 23 $\mu\mu$ gr. 96 (1,105).

Ici également le poids est resté stationnaire: 18 kgrs 400 le 3^e jour.

OBSERVATION — 4

Chien XII. — Anémie légère consécutive au régime de base et au lait

Le 21 février 1931, à la suite de l'administration de carotène, cet animal présentait les valeurs suivantes: nombre des hématies: 6.810.000 quantité d'hémoglobine 14 gr. 458 (104,79 %).

Valeur globulaire 22 $\mu\mu$ 29 (1,027).

Nombre des leucocytes 9.600.

Le carotène supprimé l'animal est resté au régime de base et au lait, aussi la baisse des différentes valeurs et l'ascension de la valeur globulaire ont commencé immédiatement.

Jusqu'au 4^e jour, la baisse des premières et l'ascension de la dernière furent très rapides.

Les globules rouges étaient à 5.680.000.

L'hémoglobine à 12 gr. 500 (90,58 %).

Les leucocytes à 6.300.

La valeur globulaire était montée à 23 $\mu\mu$ gr. 29 (1,070).

A partir du 4^e jour les modifications ont été très faibles:

Hématies à 5.628.000 le 6^e jour.

Hémoglobine à 12 gr. 245 (88,72 %).

Leucocytes remontés à 11.400.

La valeur globulaire s'est abaissée mais dépasse celle du début: 22 $\mu\mu$ gr. 84 (1,049).

Le poids n'a subi presque aucune modification: 18 kgrs 600 le 6^e jour.

OBSERVATION — 5

Chien XII. — Anémie légère consécutive au régime de base seul.

Le 14 mars, 47^e jour de l'enregistrement, ce chien est remis au régime de base seul.

A la suite de l'administration pendant la semaine précédente de carotène et de protoxalate de fer, les éléments sanguins avaient acquis les valeurs suivantes:

Globules rouges 6.810.000.

Globules blancs 11.500.

Hémoglobine 14 gr. 627 (106 %).

Valeur globulaire 22 $\mu\mu$ gr. 55 (1,035).

Le poids étant à 19 kilogrammes.

Le 6^e jour ces valeurs avaient varié comme suit:

Les hématies s'étaient abaissées à 5.630.000.

L'hémoglobine à 13 gr. 049 (84,50 %).

Les globules blancs à 9.600.

La valeur globulaire s'était élevée à 24 $\mu\mu$ gr. 33 (1,117).

Le poids étant à 19 kgrs 600.

Le 9^e jour il y eu une légère élévation spontanée suivie d'un abaissement jusqu'au 13^e jour.

Le 14^e, les valeurs se sont relevées un peu:

Nombre des hématies: 6.100.000 par mmc.

Quantité d'hémoglobine 13 gr. 043 (94,50 %).

Nombre des leucocytes 12.500.

La valeur globulaire s'est abaissée de nouveau à 22 $\mu\mu$ gr. 45 (1,030).

Poids: 19 kgrs 400.

L'anisocytose montrait un début d'effort réparateur.

OBSERVATION — 6

Chien XII — Anémie légère avec le régime de base seul.

Le 12 mai 1931, 106^e jour de l'enregistrement, toujours à la suite d'administration de carotène, les valeurs sanguines de cet animal avaient même dépassé le niveau normal pour lui:

Nombre des hématies 7.950.000 par mmc.

Quantité d'hémoglobine 17 gr. 646 (127,83 %).

Nombre des leucocytes 14.800.

Valeur globulaire 23 $\mu\mu$ gr. 30 (1,069).

Le poids était de 20 kgrs 300.

Après l'administration du régime de base pendant 10 jours, les nouvelles valeurs observées étaient les suivantes:

Nombre des hématies 6.650.000.

Quantité d'hémoglobine 14 gr. 906 (108,05 %).

Nombre des leucocytes 10.800.

Valeur globulaire 23 $\mu\mu$ gr. 53 (1,080).

Le poids était demeuré stable, 20 kgr. 300.



De l'ensemble de ces observations nous pouvons déduire que des chiens normaux, dans les conditions où nous les plaçons, présentent une anémie légère. L'asepsie rigoureuse que nous nous imposons et les soins hygiéniques nous permettent d'écarter un facteur infectieux. Il ne reste comme facteurs possibles que l'absence de soleil et de mouvement suffisant, et le régime suivi. Aucun des animaux que nous avons placés dans ces conditions n'a résisté au facteur anémiant.

Les caractéristiques de cette anémie sont les suivantes :

Elle est légère, maximum de chute observé 2.444.000 de globules rouges.

3 gr. 313 d'hémoglobine par 100 grammes de sang; le nombre des hématies est relativement plus abaissé que la quantité d'hémoglobine, de sorte que la valeur globulaire s'élève. Le maximum d'élévation observé fut de 3 $\mu\mu$ gr. 14.

On observe presque toujours de la leucopénie.

Le poids ne varie pas.

Cette anémie est d'apparition très rapide et per-

siste longtemps malgré de très légères variations de son intensité. L'effort réparateur des organes hématopoïétiques n'a pas été observé.

C. — PRODUCTION DE L'ANEMIE PROLONGEE

C'est en s'inspirant des diverses conceptions pathogéniques touchant les nombreuses formes de l'anémie observées en clinique, que les différents expérimentateurs ont réalisé des méthodes permettant d'obtenir l'anémie prolongée. Schématiquement et dans un but didactique, on peut les classer en deux grands groupes :

- a) Diminution ou suppression de l'hématopoïèse ;
- b) Augmentation de la déperdition d'hématies.

A. -- ANEMIES PAR ANHEMATOPOIESE.

Dans les formes rentrant dans le premier groupe, l'anémie dérive uniquement de l'absence de réparation des éléments sanguins ; dans les autres, elle est la résultante de la déperdition et de la régénération. Les premières — à moins qu'elles n'agissent transitoirement, par le mécanisme de l'inhibition — supprimant la fonction des organes hématopoïétiques, mènent fatalement à la mort sans permettre l'étude des agents régénérateurs, tous absolument inefficaces. Elles ne sont intéressantes que tant qu'elles permettent d'élucider l'étiologie et la pathogénie des formes cliniques.

I. — Le processus peut consister dans une atteinte pure et simple des organes hématopoïétiques sans destruction concomitante des globules rouges. Il n'y aura donc pas un dépôt de fer dans les viscères. Il réalisera ainsi l'anémie *aplastique proprement dite* suivant la conception d'EPPINGER et de PAPPENHEIM.

Expérimentalement cet épuisement de la moëlle a été réalisé à l'aide du benzol (SELLING, HURWIK et C. K. DRUIKER), de l'arsenic (BETTMANN) (on connaît l'anémie aplastique consécutive à un traitement par l'arsénobenzol). Mais plus importante encore est l'irréparable destruction de la moëlle osseuse obtenue par l'action des rayons X. (HEINCKE, SHOUSE, WARREN et WHIPPLE) J. FIRKET a réalisé par la saponine une sclérose de la moëlle osseuse consécutive d'ailleurs aux ruptures vasculaires provoquées par une congestion intense.

II. — Si le processus lèse en même temps les hématies qui circulent il y aura dépôt de fer dans les viscères, comme dans l'anémie pernicieuse, mais, comme dans la forme précédente il n'y aura pas de formes globulaires de réparation sanguine. On aura réalisé la *myélophtisie*.

B. — ANEMIES PAR DEPERDITIONS SANGUINES EXAGEREES.

Une augmentation des déperditions des éléments sanguins, provoque une réaction de l'organisme tendant à réparer ces pertes; mais si celles-ci dépassent une certaine limite, l'anémie fait son apparition. Ces déperditions exagérées peuvent être réalisées par une destruction des globules rouges ou par une spoliation sanguine.

I. — Destruction globulaire.

Ce qui caractérise l'anémie par *destruction globulaire*, c'est anatomiquement des dépôts, parfois considérables, de fer observés au niveau des organes particulièrement dans la rate, le foie, les ganglions et la moëlle osseuse. On peut observer une exagération du passage du fer dans les urines.

Ce processus est réalisé par :

1° Des *poisons exogènes*, phénylhydrazine, pyrogallol, plomb, etc ;

2° Des *poisons endogènes*, des hémolysines provenant presque toujours d'une pullulation microbienne.

Telles sont les anémies observées dans les infections chroniques — syphilis, tuberculose, éberthisme, collibacillose, etc ; — dans le paludisme la destruction globulaire est plus directement provoquée par le parasite. Dans l'anémie, dite pernicieuse, une hémolysine d'origine collibacillaire a été incriminée. A. NYFELDT provoqua par des extraits des bacilles coli, Friedlænder, des streptocoques hémolytiques, tantôt une anémie hyper-chromique, anisocytaire, mégalo-blastique avec leucopénie, du type anémie pernicieuse, tantôt une anémie hypochromique, microcytaire avec leucocytose. SEYDERHELM, LEHMANN et WICHELLS ont reproduit sur le chien l'anémie pernicieuse grâce à une sténose intestinale réalisée par la ligature du grêle dans la dernière portion iléale. Il y eut de grandes différences individuelles : des chiens restaient sains lorsque, malgré la sténose l'invasion collibacillaire n'avait pas lieu. Le rôle de la constitution individuelle est évident. L'achylie gastrique ou la gastrectomie sont à la base d'un grand nombre de cas d'anémie hyperchromique ; le mécanisme doit en être complexe (K FABER, CASTLE et ses collaborateurs).

C'est dans ce groupe également que l'on range les anémies par *carences alimentaires*.

L'inanition a donné lieu à des travaux innombrables (PANUM, KAHAN, MALASSEZ, HAYEM et CADET, LONEA, ZOTTA et JONESCU

LUCIANI, SENATOR et MULLER, BENEDICT, M. LABBE) mais les résultats ont été contradictoires à cause du trop grand nombre de facteurs intervenant. Il semble démontré que les troubles soient plus accentués au cours de la réalimentation ce qui expliquerait leur classification dans le groupe des anémies par poisons endogènes.

La sousalimentation ne semble pas déterminer de la diminution dans la richesse des éléments sanguins. Pour E. MEYER les très nombreux cas de sousalimentation observés dans l'Europe centrale pendant la Grande Guerre, démontrent surabondamment cette inocuité.

La privation d'un groupe d'aliments, par le déséquilibre qu'elle entraîne dans la nutrition de l'organisme, amène des troubles mieux définis dans l'hématopoïèse.

Les hydrates de carbone sont inactifs, administrés exclusivement ils ne favorisent aucunement d'anémie.

Les graisses en excès seraient plutôt défavorables pour G. MOURIQUAND et Mlle L. WEILL, tandis que pour KLEMPERER une alimentation riche en beurre et en crème agirait favorablement, par la cholestérine, sur l'anémie pernicieuse tout au moins. A la suite des travaux de L.-F. FREDERICIA, on peut essayer d'expliquer cette divergence. Cet auteur a montré que par diverses manipulations, notamment, pour la graisse de porc, par le chauffage prolongé en couche mince, non seulement le facteur liposoluble renfermé dans la graisse est détruit, mais celle-ci acquiert la propriété d'inactiver la vitamine «A», renfermée dans le beurre, par exemple. On peut penser que le beurre frais et la

crème agissent favorablement par le carotène qui s'y trouve associé à la vitamine « A » (L.-K. WOLFF, J. OVERHOFF et M. VAN ECKELEN). L'action défavorable serait observée dans le cas d'inactivation réalisant une avitaminose « A ».

Vitamines et hématopoïèse

Nous sommes amenés ainsi à étudier le *rôle des vitamines dans l'hématogénèse*. D'innombrables travaux ont paru sur la question cependant nos connaissances demeurent assez confuses.

Pour la vitamme « C », l'importance dans la formation du sang semble se déduire des troubles marqués du sang observés chez les scorbutiques IMABUCHI, LIOTTA, ont constaté une diminution de l'hémoglobine de sang par manque de vitamine «C». G. MOUCIQUAUD, LEULIER et MICHEL trouvèrent, la plupart du temps, le scorbut lié à une anémie moyenne. Celle-ci, observée dès la période de précarence, ne saurait être attribuée aux hémorragies. SLOT admet une anémie chez les cobayes scorbutiques.

Ces données sont contredites par les observations de VERZAR et KOKAS. Ils ont vu la régénération du sang après saignée se faire normalement chez le cobaye scorbutique. Ils n'ont d'ailleurs pas vu le nombre des globules rouges diminuer chez l'animal normal. Mme RANDOIN et MICHAUX, déclarent n'avoir trouvé chez le cobaye scorbutique qu'une légère diminution d'hémoglobine.

Pour la vitamine « D », il n'est pas démontré que l'anémie observée chez un certain nombre de rachitiques soit liée à l'avitaminose. Elle guérit fort bien par un traitement symptomatique (G. MOURIQUAND et Mlle E. WEILL).

A la vitamine « B » une action hématopoïétique très légère est attribuée par quelques auteurs (TAKASU, MARSHALL, DOWNS et EDDY). Pour d'autres elle serait marquée (Ed. WEILL, F. ARLOING et A. DUFOUR, NITZESCU et CADARIN). SUSKI et FINDLAY considèrent les vitamines « B » et « C », surtout cette dernière, comme nécessaires pour la formation de l'hémoglobine. VERZAR et Ester KOKAS, dans l'avitaminose « B », du lapin, trouvèrent un nombre de globules rouges inférieur de 25 % à celui du lapin normal.

B. SURE, M.-KIK et D.-J. WALKER voient l'anémie survenir chez de jeunes rats privés de vitamine « B ». Les recherches de GLANZMANN montrent un empêchement de la formation du sang par une carence en facteurs hydro et liposolubles.

Pour O.-W. BARLOW dans la maladie du riz du pigeon, qui est une avitaminose « B », seule l'administration de cette vitamine guérit l'anémie accompagnant les autres phénomènes de l'affection.

Quant à la vitamine « A », liposoluble, son action sur l'hématopoïèse assez peu connue a surtout été étudiée ces derniers temps.

Pour FINDLAY et MACKENZIE elle joue un certain rôle SCOTT par contre déclare ne lui attacher aucune importance dans l'assimilation du fer et la formation de l'hémoglobine.

Des travaux de KOESSLER, MAURER et LONGHLIN, il résulte que la régénération du sang ne peut avoir lieu sans vitamine « A ». Nous avons vu que GLANZMANN avait une opinion très voisine.

Pour BARNETT, SURE, M.-C. KIK et Dorothy J. WALKER, dans l'avitaminose « A » il y a, au début, une réduction des globules rouges et de l'hémoglobine mais, dès l'apparition de l'ophtalmie, l'inanition complique l'interprétation des résultats et ne permet pas de conclure. CRAMER, DREW et MOTRAM ont noté une thrombopénie marquée, mais S.-P. BEDSON et S.-S. ZILVA en ont trouvé une bien moindre et déclarent, contre les premiers, qu'on ne peut en faire un signe spécifique de carence en vitamine « A ».

R.-W. WHITEHEAD et O.-W. BARLOW, administrant des vitamines « A » et « D » à des rats devenus anémiques par un régime de riz poli cuit, ne leur ont reconnu aucune action empêchante sur l'apparition de cette anémie.

Par contre, pour G. MOURIQUAND et Mlle CHAIX la vitamine « A » possède une action sur l'hématopoïèse; ils ont provoqué une chute de l'hémoglobine et une diminution légère des globules rouges, chez le rat par un régime xérophtalmique. De même L. WILLS et M. MELITA montrent la production d'une anémie pernicieuse chez le même animal par un régime presque privé totalement des vitamines « A » et « C ».

Telle était l'état de la question sur le rôle des vitamines dans l'hématopoïèse; personne ne songeait à une action spécifique de ces substances sur le métabolisme du fer, sauf NINA SIMMONDS, E. BUKER et Mc COLLUM qui attribuaient cette propriété à la vitamine « E » sans preuves bien démonstratives.

L'obtention d'anémie, par certains auteurs, pour toutes les catégories de vitamines, peut s'expliquer par une déficience du métabolisme général en leur absence. L'apport en vitamines remédie à cette stagnation générale des fonctions de l'organisme et l'assimilation du fer est améliorée.

Nous nous sommes proposé, d'étudier le rôle de la vitamine « A », sur la régénération du sang dans l'anémie à long terme provoquée, non par une avitaminose, mais par des saignées répétées. Nous pensons pouvoir isoler ainsi l'action sur le métabolisme général de celle sur les organes hématopoïétiques en particulier.

Spoliation sanguine

L'hypoglobulie réalisée par une destruction des éléments figurés du sang n'est pas d'une interprétation facile. On n'est jamais certain par cette méthode de n'avoir pas lésé d'autres organes. Cette destruction des hématies provoque un dépôt de fer dans les organes, pouvant être réutilisé et l'on attribuera aux substances administrées en vue de la réparation sanguine un résultat qu'elles n'ont pas produit. La méthode des spoliations des éléments sanguins échappe à ces critiques. Deux variantes ont été appliquées :

- 1° Déviation de la bile à l'extérieur ;
- 2° Hémorragie.

SEYDERHELM et TAMMAN par anastomose de la vésicule biliaire et du cholédoque à la vessie ont déterminé une anémie prolongée chez le chien. Elle a guéri par injection de bile mais a continué malgré la splenectomie.

Marcelo HAENDEL et Juan MALET ont réalisé une fistule biliaire incomplète laissant subsister

un métabolisme plus physiologique. L'anémie ainsi obtenue a été aggravée par la splénectomie et a guéri par l'ingestion de foie.

D'une exécution très simple, l'utilisation des saignées a été pratiquée par le plus grand nombre des auteurs, depuis HAYEM jusqu'à WHIPPLE. Tandis que ce dernier fait 2-4 saignées importantes, le permire agit plus lentement en deux à trois semaines.

UTILISATION DES SAIGNEES REPETEES PAR PONCTION DU CŒUR.

C'est cette dernière méthode des saignées nombreuses, répétées tous les jours, et d'abondance plutôt faible de 0,70 à 1,50 % du poids du corps, que nous avons adoptée.

Nous soustrayons la quantité voulue de sang par ponction du cœur (ventricule gauche) de préférence aux saignées par la jugulaire; celles-ci par ponction seraient trop peu abondantes.

Le chien n'a jamais été endormi, il a tout simplement été maintenu dans une gouttière.

La technique des ponctions du cœur, chez le chien, est assez connue pour que nous n'ayons pas besoin d'y insister. Les règles de l'aspeisie s'imposent absolument, cela va sans dire. La paroi thoracique une fois traversée, on sent la cœur se contracter au bout de l'aiguille. Poussée de deux ou trois cm. celle-ci pénètre dans le ventricule, et le sang s'écoule par jets saccadés. L'émission a lieu assez lentement pour ne pas craindre d'accidents immédiats et l'on peut arrêter, dès qu'on le désire, la soustraction sanguine.

Le seul ennui est de voir la lumière de l'aiguille s'oblitérer sous l'influence de l'augmentation de la

coagulabilité due à la répétition des saignées. L'aspiration à la seringue est à déconseiller dans ces cas, elle trouble profondément le cours du sang et peut provoquer des syncopes mortelles (chien VI). Le mieux est de recommencer la ponction avec une autre aiguille. Il a été ainsi fait plusieurs centaines de saignées, et nous avons eu à déplorer une seule fois une mort par hémopéricarde, l'aiguille ayant sectionné une veine à la surface du ventricule.

Deux fois également, nous avons eu par blessure d'une veine intercostale, un hématome sous-cutané, qui d'ailleurs s'est résorbé spontanément en quelques jours, sans nous gêner autrement.

Très rarement, cinq ou six fois, l'aiguille a pénétré dans le ventricule droit, mais cela ne présente aucun inconvénient. Sans doute, à la longue, après des centaines de piqûres, la paroi ventriculaire se sclérose et perd de sa résistance.

Ainsi le chien IV a succombé à un oedème aigu du poumon après avoir subi près de deux cents ponctions en sept mois, il y avait 7 jours d'ailleurs qu'il était au repos.

A l'autopsie de nos animaux, nous n'avons jamais trouvé de pleurésie; les traces de piqûres sur la paroi étaient à peine reconnaissables.

Par contre, le ventricule gauche présentait quelques adhérences au péricarde; dans sa paroi on pouvait reconnaître le trajet de l'aiguille transformé en un point scléreux; les valvules, les piliers, les cordages tendineux ont toujours été trouvés indemnes. Il n'a jamais été observé d'épanchement péricardique.

C'est donc les saignées par ponction du cœur que nous avons employées pour obtenir l'anémie chez nos

chiens et qui nous ont donné en somme toute satisfaction.

Les divers examens portent comme nous l'avons dit, sur les premières gouttes recueillies; un dosage de l'hémoglobine est effectué à nouveau sur les dernières gouttes pour nous permettre d'évaluer la quantité d'hémoglobine ainsi soustraite. La moyenne entre le taux d'hémoglobine au début et à la fin de la saignée multipliée par le poids du sang soustrait, donne en grammes la quantité d'hémoglobine enlevée. En réalité ce chiffre est un peu trop faible: nous savons d'après les expériences de M. Léon BINET et Mlle FOURNIER qu'une hémorragie faible (65 grammes) produit une polyglobulie et par conséquent une augmentation du taux de l'hémoglobine; et c'est seulement après 100 gr. que la baisse commence. Dans nos évaluations, nous prenons seulement le chiffre du début et le plus bas à la fin.

En outre on peut faire observer que le dosage effectué porte sur l'oxyhémoglobine et non sur l'hémoglobine totale.

Le degré d'anémie consécutive aux saignées est la résultante de deux facteurs:

- a) La déperdition des éléments du sang;
- b) L'effort réparateur des organes hématopoïétiques.

Par cette technique, des saignées moyennes et quotidiennement répétées par ponction cardiaque, nous avons déterminé chez quatre chiens une anémie très intense et chez trois autres une diminution de l'hémoglobine de la moitié seulement des valeurs initiales.

Pour quelques-unes des expériences suivantes nous donnons, relatées jour par jour, les différentes

valeurs — nombre de globules rouges, quantité de l'hémoglobine contenue dans 100 grammes de sang, au début et à la fin de l'hémorragie, les valeurs globulaires enregistrées à la suite des saignées, dont l'importance est évaluée en grammes et en pourcentage du poids du corps. — Nous donnons aussi les les quantités d'hémoglobine ainsi soustraite.

EXPERIENCE — 1

Chien III, femelle adulte - Poirs 17 kgr.

Production d'anémie prolongée grave par saignées répétées.

Nous avons voulu déterminer dans cette expérience quel est le degré d'anémie lentement provoqué, qu'un chien est capable de supporter. L'animal, soumis au régime de base, a subi des saignées quotidiennes d'importance faible au début, 0,80 % du poids du corps, puis plus grande, atteignant 1,60 %.

Le 30 juin 1930 la chienne présentait les valeurs suivantes: globules rouges 6.400.000 par mmc., hémoglobine 12 gr. 371 par 100 gr. de sang (90 %), valeur globulaire 20 $\mu\mu$ gr. 29 (0,935).

Le poids, après une chute de 800 gr. après la première saignée, s'est maintenu jusqu'au 9^e jour. A partir de ce jour il a baissé jusqu'à la mort, moment où il était descendu à 15 kgr.

Les globules rouges, après une baisse de 1 million 200.000 à la suite des trois premières saignées, ont commencé à remonter. L'augmentation de l'importance des saignées a amené une courbe descendante régulière jusqu'au 18^e jour où une nouvelle saignée a déterminé la mort.

L'hémoglobine a baissé parallèlement aux globules rouges jusqu'au 11^e jour puis plus rapidement. D'ailleurs, au moment de la légère ascension des globules rouges elle n'a pas augmenté.

La courbe de la valeur globulaire, d'abord peu démonstrative, est descendue les derniers jours à un niveau inférieur à sa valeur primitive.

En 18 jours l'anémie produite était caractérisée par les valeurs suivantes: globules rouges 2.572.000, hémoglobine 4 gr. 444 pour 100 gr. de sang (32,17 %), valeur globulaire

18 $\mu\mu$ gr. 13 (0,835). La spoliation sanguine nécessitée pour obtenir ce résultat a été de 2 l. 0,75 de sang contenant 197 gr. 247 d'hémoglobine.

Une saignée de 225 gr. effectuée le même jour a provoqué la mort avec le tableau de l'asphyxie aiguë: (la veille, l'animal en avait supporté une de 250 gr. sans le moindre incident). La chienne a présenté une respiration d'abord très rapide puis lente, très profonde, en même temps que des mouvements convulsifs; malgré l'interruption de la saignée, elle a poussé quelques râles, émis de l'urine, les pupilles se sont dilatées et elle a succombé.

Si nous admettons, pour la saignée, ayant déterminé la mort, une baisse des éléments sanguins identique à celle déterminée par les saignées précédentes, ce serait à 2.000.000 de globules rouges et 3 gr. 333 d'hémoglobine (24,15 %) que l'animal a succombé.

A l'autopsie on ne notait rien de particulier: pas de pneumothorax, d'épanchement dans le péricarde. La paroi du ventricule gauche seul avait été traversée par les ponctions.

EXPERIENCE — 2

Chien IV mâle, adulte - Poids 16 kgs. 300.

Production d'anémie prolongée grave par saignées répétées.

De même que le précédent, cet animal, fut soumis à des saignées en série, par ponction cardiaque. Le régime de base fut également administré. Nous avons déterminé une anémie très marquée mais en évitant le degré extrême que nous avons réalisé sur le chien III.

Le 30 septembre 1930 les caractères hématologiques du chien IV étaient les suivants:

Globules rouges 6.380.000 par mmc.,

Hémoglobine pour 100 gr. de sang. 17 gr. 143 (124,23 %),

Valeur globulaire 28 $\mu\mu$ gr. 21 (1,291),

Pas d'anisocytose, de poikilocytose, d'hématies nucléées.

Pendant les 9 premiers jours les saignées, pratiquées quotidiennement, furent peu copieuses: environ 0,70 % du poids du corps; les 9 jours suivants plus importantes, 1,25 % environ; les dernières saignées dépassèrent 1,50 %.

Le poids a baissé de près de 1 kgr. après la première sai-

gnée, mais, remonté des le lendemain au même niveau, il est resté constant jusqu'à la cessation des soustractions sanguines.

Les globules rouges, jusqu'au 18^e jour, ont baissé très régulièrement; à noter cependant que l'importance des spoliations sanguines avaient augmenté dans la deuxième neuvaine.

Une fois leur nombre abaissé à 3.240.000, le 19^e jour malgré six nouvelles hémorragies, atteignant jusqu'à 1,57 % du poids du corps, ce nombre, le 26^e jour, était à 3.252.000.

L'hémoglobine, par contre a baissé jusqu'au dernier jour, sauf entre le 19^e et le 24^e où elle est restée immobile. Sa chute a été beaucoup plus rapide que celle des globules. Partie de 17 gr. 143, sa courbe le 26^e jour était descendue à 5 gr. 310 (38,48 %).

La valeur globulaire a baissé également de 28 $\mu\mu$ gr. 21 (1,291) à 17 $\mu\mu$ gr. 17 ,0,788) passant par l'unité le 15^e jour.

Dès le 5^e jour une légère anisocytose est apparue; des poikilocytes ont apparu le 18^e jour. Dès hématies nucléées n'ont pas été vues.

La résistance de ce chien à l'anémie, considérable dès le début, où la soustraction de 218 gr. 386 d'hémoglobine a fait baisser son taux à 6 gr. 349 (46,01 %), est devenue énorme à partir du 18^e jour: une perte de 83 gr. 034 a produit une baisse de l'hémoglobine à 5 gr. 310 tandis que les globules rouges ont présenté le même chiffre 3.252.000. La spoliation sanguine a été de 3 l. 500 en 24 jours.

A part les modifications sanguines l'animal n'a présenté aucun trouble d'ordre digestif infectieux ou autre.

Avec ces caractéristiques hématologiques, l'animal était prêt à servir à une évaluation quantitative de l'hémoglobine produite, nous en parlerons au chapitre de l'observation de la régénération.

TABLEAU 3

**Chien IV — Production d'anémie prolongée
grave par saignées répétées.**

DATES	JOU	POIDS en kilogrammes	Quantité de Sang soustraite		QUANTITÉ d'Hémoglobine soustraite	HÉMOGLOBINE			NOMBRE des Hématies	R GLOBULAIRE	V. G. ABSOLUE en grammes $\times 10^{-12}$
			en grammes	p. 100 du poids du corps		en grammes p. 100 grammes de sang	p. 100 de la quantité normale	en grammes à la fin de la saignée			
30 Septemb. 1930	1	16,300	115	0,70	19,435	17,143	124,23	16,666	6.380.000	1,291	28,21
1 ^{er} Octobre	2	15,450	120	0,78	18,960	16,240	117,70	15,410	6.120.000	1,277	27,86
2 —	3	16,300	120	0,73	16,740	14,150	102,30	13,797	5.700.000	1,193	26,06
3 —	4	16,200	163	1,00	21,027	13,187	95,55	12,632	5.460.000	1,113	25,35
4 —	5	16,150	62	0,39	7,128	12,121	87,83	11,650	5.124.000	1,140	24,85
6 —	7	16,200	114	0,69	12,350	11,428	82,81	11,009	5.220.000	1,055	22,93
7 —	8	16,000	110	0,69	10,230	9,449	68,47	9,161	4.522.000	1,007	21,94
8 —	9	16,100	110	0,68	10,155	9,375	67,94	9,091	4.420.000	1,038	22,27
9 —	10	16,100	110	0,68	10,155	9,375	67,94	9,091	4.440.000	1,019	22,17
10 —	11	16,100	200	1,23	19,340	9,836	71,26	9,524	4.640.000	1,021	22,25
11 —	12	16,100	130	0,81	11,633	9,091	65,81	8,823	4.440.000	0,996	21,49
13 —	14	17,000	200	1,18	16,600	8,451	61,24	8,163	4.080.000	0,999	21,77
14 —	15	16,200	130	0,80	11,818	9,232	66,90	8,947	4.260.000	1,044	22,75
15 —	16	15,900	200	1,23	15,700	8,000	58,00	7,692	3.828.000	1,008	21,94
16 —	17	16,100	200	1,23	13,940	7,019	50,85	6,936	3.680.000	0,919	20,02
17 —	18	16,200	200	1,23	13,330	6,741	48,85	6,593	3.648.000	0,890	19,40
18 —	19	16,100	208	1,29	12,500	6,349	46,01	6,186	3.240.000	0,924	20,57
20 —	21	16,400	250	1,52	15,465	6,316	45,77	6,061	3.420.000	0,890	19,39
21 —	22	16,000	150	0,94	10,227	6,898	50,00	6,741	3.160.000	1,052	22,92
22 —	23	16,000	250	1,56	16,382	6,666	48,30	6,451	3.400.000	0,945	20,58
23 —	24	16,000	252	1,57	15,790	6,383	46,25	6,122	3.460.000	0,888	19,37
24 —	25	16,000	220	1,37	12,670	5,825	42,22	5,608	3.296.000	0,850	18,55
25 —	26	15,700				5,310	38,48		3.252.000	0,788	17,17

EXPERIENCE — 3

Chien VII, femelle, adulte. Poids 19 kgr. 200.

Production d'anémie prolongée grave par saignées répétées.

Le 22 octobre 1930 nous commençâmes les ponctions cardiaques après avoir mis l'animal au régime de base. Son sang présentait ce jour:

6.252.000 globules rouges,
14 gr. 627 d'hémoglobine pour 100 gr. de sang (106 %),
une valeur globulaire de 24 $\mu\mu$ gr. 56 (1,127),
pas d'anisocytose, de polychromatophilie, d'hématies granuleuses; pas de poikilocytose ni d'hématies nucléées.

L'importance des hémorragies a été de 0,80 % en moyenne les 9 premiers jours, de 1,30 % ensuite.

Le poids après une baisse légère le premier jour, a fini par s'élever de 800 gr. le 17^e.

Les trois premières saignées ont eu une action très marquée sur les éléments figurés du sang, mais particulièrement sur l'hémoglobine: les globules rouges ont diminué d'un million et l'hémoglobine de 4 gr. 710. La valeur globulaire a diminué de 4 $\mu\mu$ gr. 54.

Ensuite, jusqu'au 13^e jour la diminution a été très faible: un million de globules et 1 gr. 352 d'hémoglobine. La valeur globulaire au lieu de continuer à baisser, s'est relevée jusqu'à 23 $\mu\mu$ gr. 23 (1,071) le 15^e jour.

L'augmentation de l'importance des saignées a produit le 18^e jour, un degré d'anémie caractérisé par les valeurs suivantes:

globules rouges 2.600.000,
hémoglobine 5 gr. 665 pour 100 gr. de sang (40,98 %),
valeur globulaire 22 $\mu\mu$ gr. 88 (1,049).

Le 8^e jour l'anisocytose commençait à être marquée, devenant bientôt à prédominance nettement macrocytaire.

Les deux derniers jours seulement des poikilocytes sont apparus. Il n'a pas été observé d'hématies nucléées.

La quantité de sang soustraite a été de 2 litres 800 en 17 jours. Ils représentent 275 gr. 651, d'hémoglobine. Même en tenant compte de la durée plus courte des hémorragies, la production d'hémoglobine a été moindre que celle du chien IV surtout vu le poids plus élevé du chien VII.

Une évaluation du pouvoir régénératif spontané a été commencée le 8 novembre.

EXPERIENCE — 4

Chien X. — Mâle, adulte âgé. Poids 7 kgr. 750

Production d'anémie prolongée grave par saignées répétées.

L'animal soumis au régime de base, les saignées sont commencées le 16 décembre 1930. Dans cette expérience nous avons mené la production de l'anémie plus rapidement que pour les chiens précédents. Les saignées ont été dès le début de plus de 1,10 % et les dernières n'ont pas dépassé 1,45 % du poids du corps. —

Les valeurs hématologiques initiales étaient 6.950.000 globules rouges.

17 gr. 143 d'hémoglobine pour 100 grammes de sang (124,23 %).

Valeur globulaire 25 $\mu\mu$ gr. 89 (1,188).

Pas de formule sanguine de réparation.

Le poids, loin de baisser s'est élevé constamment: il a augmenté de 2 kilogrammes en 13 jours avec un maximum de 20 kgrs 400 le 9^e. Cette augmentation est attribuable autant à une hydratation qu'à la suralimentation. A l'autopsie pratiquée plusieurs mois après, nous avons trouvé l'animal bourré de graisse.

Les globules rouges ont baissé avec une régularité mathématique formant une courbe rectiligne, jusqu'à 3.100.000 le 13^e jour.

L'hémoglobine a également baissé avec régularité et même plus rapidement que les hématies surtout au début.

La valeur globulaire a présenté une baisse sensible de 5 $\mu\mu$ gr. 57.

Même à la fin de l'expérience l'intensité de la formule de réparation était peu marquée.

La quantité de sang soustraite en 12 jours a été de 2 l. 260, contenant 238 gr. 57 d'hémoglobine. Dans ces conditions, en tenant compte de son poids, son pouvoir de réparation a été légèrement inférieur à ceux des chiens précédents, du IV en particulier.

A la fin de cette série de saignées, le sang possédait les valeurs suivantes:

Globules rouges 3.100.000.

Hémoglobine 6 gr. pour 100 gr. de sang (43,48 %).

Valeur globulaire 20 $\mu\mu$ gr. 32 (0,933).

C'est avec ces caractéristiques que nous avons commencé la détermination du pouvoir spontané de réparation.

Tandisque dans les expériences précédentes nous avons réalisé une anémie à long terme de gravité marquée et même extrême, dans les suivantes nous nous sommes arrêtés dès l'apparition d'une anémie moyenne. Dans les premières nos chiens arrivaient à vivre avec moins du tiers de leur hémoglobine; dans celles-ci elle ne diminuait pas au-dessous de la moitié de sa valeur primitive.

On peut tout simplement le considérer comme réalisant le premier degré des formes étudiées jusqu'à présent; c'est pourquoi nous serons brefs dans leur description.

EXPERIENCE — 5

Chien V. — Mâle, adulte. Poids 27 kgrs
Production d'anémie prolongée d'intensité moyenne
par saignées répétées

Bien entendu, le même régime de base a été administré et la technique des ponctions cardiaques suivie, pour provoquer l'hémorragie.

L'abondance des saignées a été faible, 0,80 % du poids du corps.

Ce chien était caractérisé, le 6 octobre 1930, par un nombre élevé de globules rouges 7.910.000 avec une quantité d'hémoglobine relativement basse 15 gr. 789 pour 100 gr. de sang (114,42). La valeur globulaire était faible 20 $\mu\mu$ gr. 95 (0,962).

Les pertes sanguines ont provoqué une chute de poids atteignant 1 kgr. 500 en 10 jours.

L'apparition de l'anisocytose et même de la poïkilocytose a été précoce.

Les globules rouges ont présenté une diminution très marquée les trois premiers jours plus faible ensuite. L'hémoglobine a diminué plus lentement; la valeur globulaire s'est élevée.

Après soustraction de 1 l. 580 de sang contenant 212 gr. 394 il a été réalisé en 9 jours l'anémie suivante:

Globules rouges 5.220.000.

Hémoglobine 10 gr. 909 pour 100 gr de sang (79,05).

Valeur globulaire 21 $\mu\mu$ gr. 94 (1,007).

EXPERIENCE — 6

Chien XVIII. — Mâle adulte. Poids 9 kgrs 500

Production d'anémie prolongée d'intensité moyenne

par saignées répétées

11 avril 1931. Ce chien de très petite taille a été préparé très rapidement à l'étude quantitative de la régénération sanguine, par quatre saignées copieuses atteignant 1,90 % du poids du corps. L'effet a d'ailleurs été très rapide.

Le poids a baissé de 9 kgrs 500 en 3 jours à 8 kgrs 200, poids qui sera rarement dépassé.

Les globules rouges ont diminué très rapidement de 8.070.000 à 3.712.000 le 5^e jour.

L'hémoglobine a baissé plus rapidement les 2 premiers jours: de 17 gr. 143 par 100 gr. de sang (124,23) à 10 gr. 909 (79,05 %); puis plus lentement, 8 gr. 275 (59,97 %) le 5^e jour.

La valeur globulaire qui avait baissé de 22 $\mu\mu$ gr. 30 (1,023) à 18 $\mu\mu$ gr. 99 en deux jours, est montée à 23 $\mu\mu$ gr. 41 le 5^e jour.

La spoliation de 600 cc. exécutée en très peu de temps et soustrayant 80 gr. 178 d'hémoglobine a réalisé une anémie avant que l'organisme ait commencé la réparation: pas de formule de régénération globulaire.

Une poussée leucocytaire à 20.800 a suivi la 1^e saignée mais elle est redescendue à 15.600 le 5^e jour.

EXPERIENCE — 7

Chien II. — Mâle adulte. Poids 17 kgrs 500

Production d'anémie prolongée d'intensité moyenne

par saignées répétées

Cette expérience a cela de particulier qu'elle présente la combinaison de l'action des hémorragies et de celle de l'inanition. Le chien tout en continuant à s'hydrater a refusé obstinément toute alimentation. La mort est d'ailleurs survenue le 6^e jour.

Voici, à titre purement documentaire les chiffres recueillis:

Le 24 juin 1930, globules rouges 6.840.000.

Hémoglobine 13 gr. 483 (97,71 %) pour 100 gr. de sang.

Valeur globulaire 20 $\mu\mu$ gr. 69 (0,95).

Tous les éléments présentent une baisse régulière:

Le 5^e jour le poids est à 16 kgr.

Les hématies à 5.300.000.

L'hémoglobine à 8 gr. 391 (60,81 %).

La valeur globulaire à 16 μ . gr. 52. (0,763).

**

L'intérêt de l'étude de l'Anémie provoquée par des hémorragies répétées, provient non seulement de ce que l'on peut se rendre compte des pertes subies par l'organisme avec une survie possible, mais surtout parce qu'elle permet l'observation de la possibilité et de la rapidité de la réparation sanguine. Cette méthode des hémorragies moyennes (1 à 1 1/2 % du poids du corps) et répétées, nous a permis de déterminer chez le chien en 15 à 25 jours une anémie très marquée, mais avec intégrité complète de tous les organes, conditions indispensable pour une régénération sanguine ultérieure. Evidemment en faisant une saignée de 3 à 4 % du poids du corps, soit plus de la moitié de la masse sanguine, et en la remplaçant par du sérum physiologique tiède, adrénaliné, gommé, etc., on peut obtenir très rapidement un abaissement considérable des globules rouges et de l'hémoglobine, avec des chiffres atteignant ou même dépassant légèrement 2.000.000 globules rouges et 4 gr. d'hémoglobine. Seulement, la mort ne tarde guère et il est impossible dans ces conditions d'anémie extrême d'étudier ne fût-ce que qualitativement l'effort réparateur des organes hématopoïétiques.

Avec notre manière de procéder les chiffres les plus bas que nous ayons observés avec une survie indéfinie de l'animal sont de 2.500.000 globules rouges et 4 gr. 444 d'hémoglobine. Lorsque nous avons voulu déterminer le moment où le degré de l'anémie n'est plus compatible avec la vie, c'est avec 2.000.000

de globules rouges et 3 gr. 333 d'hémoglobine que la mort est survenue dans un tableau typique d'asphyxie aiguë. Si dans la mort après hémorragie unique, l'abondance des globules rouges par mmc. ou de l'hémoglobine ne peut servir à elle seule à déterminer les pertes sanguines que l'organisme peut supporter, il n'en est pas de même dans l'anémie prolongée. Dans la première la perturbation provoquée par la rapidité de l'hémorragie, les variations du volume du plasma, celles de la tension artérielle, et bien d'autres facteurs, expliquent la grande divergence des résultats obtenus par les différents observateurs. Dans l'anémie prolongée après quelques saignées, un certain état d'équilibre s'établit. La proportionnalité entre l'importance des saignées en un temps déterminé est celle de l'hypoglobulie est assez constante pour nous permettre de prévoir les chutes que nous obtiendrons et de régler la spoliation sanguine de façon à obtenir le degré d'anémie voulu.

La régénération commence très rapidement puisque dès la 2^e saignée, on voit apparaître l'anisocytose, la polychromatophilie, les hématies granuleuses, indices d'une active réparation sanguine. L'intensité de la réaction augmente avec la répétition des saignées. A un niveau assez bas de l'anémie, lorsqu'il nous a été matériellement impossible de pratiquer la saignée un jour, le lendemain les chiffres étaient remontés à la valeur de ceux de la veille.

Si la régénération commence très rapidement, elle ne se fait pas d'une manière identique pour les différents éléments du sang. C'est d'abord le plasma qui se répare le plus vite, ce qui est montré par la baisse des éléments figurés du sang à un niveau

inférieur à celui observé la veille à la fin de la saignée. L'hémoglobine se répare le plus lentement de sorte que sa chute paraît plus rapide que celle des globules rouges. On a voulu expliquer le fait par une perte en hémoglobine des globules rouges, surtout des jeunes hématies, sous l'influence de la dilution du plasma par l'arrivée des liquides interstitiels dans la circulation générale. Les travaux de P. M. DAWSON qui observa une perte en hémoglobine moins prononcée à la suite d'injections isotoniques dans les veines après la saignée, sont venus à l'appui de cette hypothèse. Cependant, comme l'on n'a jamais retrouvé l'hémoglobine ni dans les urines ni dans le plasma, cette explication est à rejeter. D'ailleurs la chute commence à être marquée dès que les figures de réparation sanguine indiquent un début de régénération. Nous pouvons donc considérer comme démontré, après HAYEM, J. JOLLY, que la formation des hématies précède celle de l'hémoglobine. Les premiers globules rouges sont petits et peu chargés en matière colorante contenant des particules nucléaires d'où l'anisocytose, la polychromatophilie et les hématies granuleuses observées. Ces symptômes traduisent une réparation facile de la déperdition sanguine; ils correspondent à la mise en circulation des premières réserves. (V. WALLICH et P. ABRAMI). Nous avons rarement observé de la poïkilocytose et deux fois seulement des hématies nucléées et ceci d'ailleurs, au moment d'une régénération spontanée en partant de 2 millions et demi.

Les caractères de l'anémie ainsi obtenue sont ceux de la chlorose: hémoglobine très abaissée, globules rouges relativement moins, valeur globulaire

basse et leucocytose assez marquée. Ce type s'accroît encore lorsque après la régénération, on provoque une nouvelle anémie par de nouvelles saignées. HAYEM avait déjà constaté que, lorsque l'on dépasse les capacités d'un organisme pour réparer ses pertes, soit en le saignant d'une façon trop abondante ou trop fréquente, il y avait une incapacité plus grande à la régénération de l'hémoglobine qu'à celle des hématies. On doit rechercher les raisons de ce fait dans la diminution des réserves en fer ou en substances aminées de l'organisme.

CHAPITRE II

LA RÉGÉNÉRATION SANGUINE CHEZ L'ANIMAL SAIGNÉ A RÉPÉTITION

A - REGENERATION SPONTANEE.

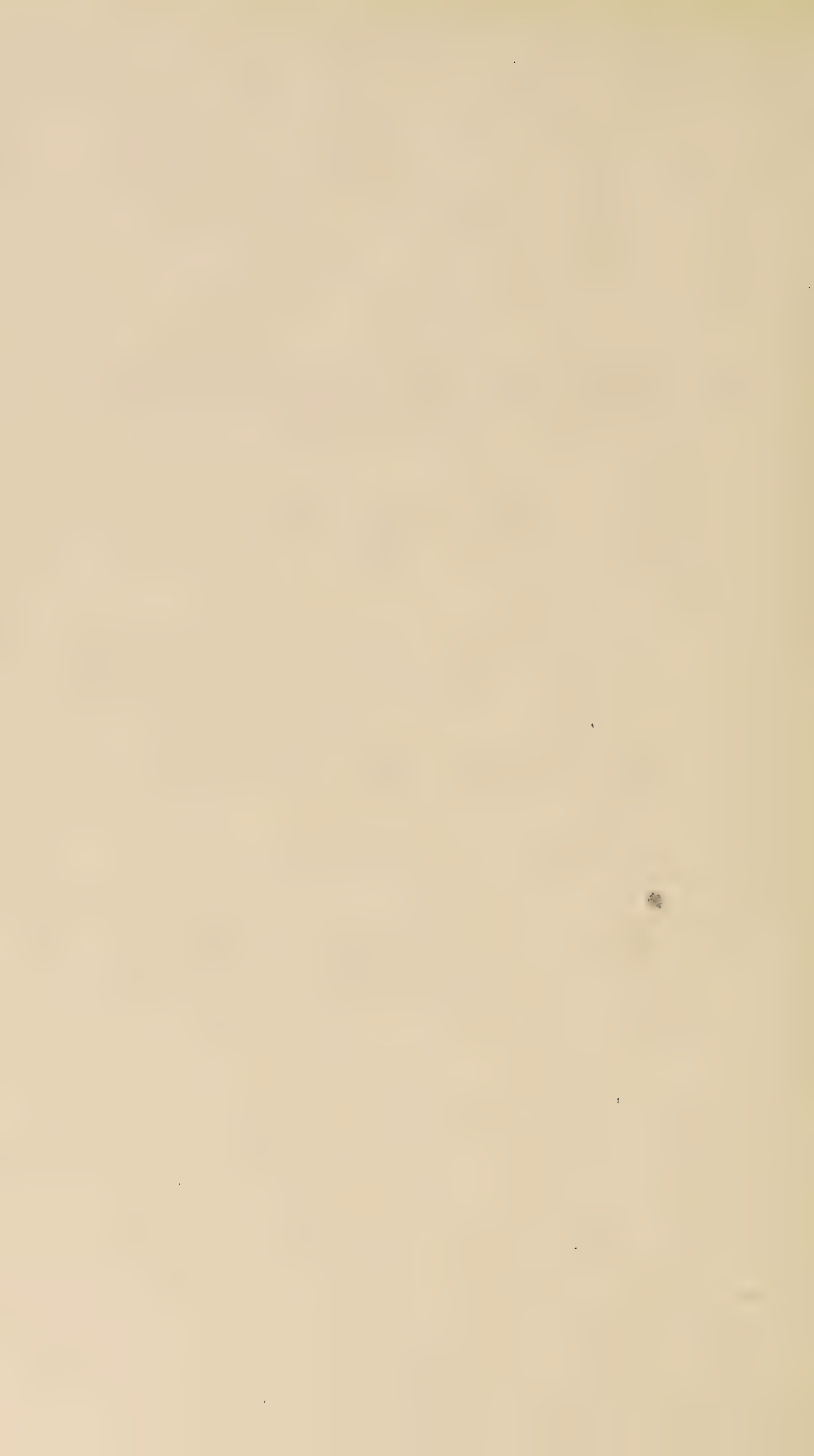
B - REGENERATION SOUS L'INFLUENCE
DU LAIT.

C - REGENERATION SOUS L'INFLUENCE
DU CAROTENE. DU POUVOIR ERY-
THROPOIETIQUE DU CAROTENE.

D - REGENERATION SOUS L'INFLUENCE
DE LA VITAMINE « A ».

E - REGENERATION SOUS L'INFLUENCE
DU PROTOXALATE DE FER.

F - REGENERATION SOUS L'INFLUENCE
DE L'ASSOCIATION DU CAROTENE
ET DU PROTOXALATE DE FER.



CHAPITRE II

LA RÉGÉNÉRATION SANGUINE CHEZ L'ANIMAL SAIGNÉ A RÉPÉTITION

L'observation du mode de réparation de l'hémorragie permet de saisir directement l'effort des organes hématopoïétiques. Cet effort apparaît dès les premières spoliations sanguines; mais, tant que les saignées sont continuées il demeure masqué par les déperditions plus fortes subies par l'animal. On ne peut que se faire une idée approximative par l'étude de la formule sanguine. Une fois l'animal au repos, les déperditions sanguines arrêtées, le degré de la réascension des éléments sanguins traduira l'intensité de cet effort. Pour pouvoir évaluer la rapidité et l'importance de la régénération sanguine, de nombreuses méthodes ont été suivies. HAYEM et son école faisaient des examens du nombre des globules rouges, du pourcentage de l'hémoglobine à la normale; ils accordaient aussi une grande importance à la poussée hématoblastique accompagnant le début de la régénération. J. JOLLY, étudie les formes de réparation des globules rouges. Ce fut le mérite de WHIPPLE et de ses collaborateurs, d'avoir introduit dans cette étude des données quantitatives. Voici en deux mots le principe de leur méthode: des chiens — rendus anémiques par deux ou trois saignées — sont maintenus à un taux

constant d'anémie par un régime favorisant le moins possible la régénération sanguine et par de très petites saignées. Si le régime administré est actif, les saignées devront être plus copieuses pour maintenir le niveau de l'hémoglobine constant. La quantité d'hémoglobine contenue dans le sang ainsi soustrait représente la production dont la cause est à attribuer à l'influence de la substance administrée.

Pour notre part, nous avons conduit la marche de nos expériences de la façon suivante :

Le degré voulu d'anémie une fois obtenu, nous laissons l'animal réparer ses pertes tout en continuant à lui administrer le même régime de base, pendant *9 jours*. Nous continuons à noter, jour par jour, les progrès réalisés, par un examen du sang obtenu par ponction d'une veine de l'oreille. Nous obtenons ainsi la valeur qualitative de la réparation par la numération globulaire et le dosage de l'hémoglobine, et sa modalité par des examens du sang sec. Les quantités minimales de sang dont la soustraction est nécessaire pour ces divers examens, n'entrent pas dans l'évaluation de l'hémoglobine produite.

Le 9^e jour, nous commençons à saigner l'animal par ponction du cœur et nous continuons les saignées jusqu'à ce que le taux de l'hémoglobine soit ramené au même chiffre qu'au début de l'ascension. L'importance des saignées est réglée de telle sorte, qu'en 15 jours autant que possible, ce chiffre soit atteint. La quantité d'hémoglobine contenue dans le sang ainsi soustrait, mesurée comme nous l'avons fait précédemment, représente la quantité d'hémoglobine produite en 15 jours, indépendamment de la production normale nécessaire pour compenser l'usure due au fonctionnement de l'organisme. Lorsque le

chien a réparé ses pertes avec moins d'activité que nous ne le supposions, dans la régénération spontanée notamment, où la durée de l'expérience se réduit à 14 jours assez souvent, ou bien lorsque l'augmentation de la coagulabilité du sang consécutive aux saignées, nous a obligé à le faire en plus de 15 jours, les chiffres que nous donnons comme production d'hémoglobine sont rapportés à 15 jours très exactement. Il est évident que cette quantité de sang soustraite dépassant l'érythrogénèse normale est due à l'effort des organes hématopoïétiques pour réparer les pertes subies.

La même expérience est répétée en ajoutant au régime fondamental la ou les substances dont nous voulons étudier le pouvoir sur la régénération du sang. De nouveau nous laissons le chien réparer ses pertes, pendant 9 jours, puis nous le saignons à nouveau pour ramener le taux de son hémoglobine au même niveau qu'au début de l'expérience, en 15 jours. La quantité d'hémoglobine ainsi soustraite nous donne le pouvoir néoformateur d'hémoglobine, pendant 15 jours, dû à l'influence de l'anémie, augmentée de l'action de la substance administrée.

• Il ne faut pas croire que par une simple soustraction nous obtiendrons la valeur de l'action propre du principe actif. En effet, le pouvoir régénérateur spontané a diminué entre temps par épuisement des réserves en fer et peut-être en substances aminées. C'est ce que montre une nouvelle évaluation du pouvoir régénérateur spontané par une nouvelle expérience « à blanc ». La différence entre la moyenne des deux quantités d'hémoglobine ainsi obtenues dans la régénération spontanée avant et après la période d'administration du facteur à étu-

dier, et de celle obtenue pendant cette même période, est attribuable uniquement à l'action sur l'hématopoïèse de la dite substance. Ainsi chaque expérience portant sur l'action sanguiformatrice d'une substance est encadrée par deux expériences portant sur la régénération spontanée.

Il est à noter que les chiffres obtenues par cette méthode comme pouvoir formateur d'hémoglobine pour un produit déterminé, sont inférieurs, à ceux que l'on obtiendrait si l'on ne laissait pas remonter le niveau de l'anémie pendant les 9 premiers jours. On y arriverait facilement en faisant comme les auteurs américains, de petites saignées continues maintenant constant le degré de l'anémie. Nous savons qu'à un taux élevé d'hémoglobine, le pouvoir de réparation des organes hématopoïétiques, est moins prononcé. Mais cette manière d'agir nous aurait privé des renseignements que nous pouvons obtenir par l'étude des courbes ascensionnelles des globules rouges, de l'hémoglobine, des globules blancs ainsi que par celle des formes de réparation des hématies.

En suivant cette technique, nous avons pu réaliser 22 expériences quantitatives sur la régénération sanguine portant sur l'anémie grave et l'anémie de gravité moyenne. Nous avons étudié la régénération spontanée, le chien restant soumis au régime fondamental privé de substances douées de pouvoir hématiformateur marqué. Puis celle où au régime précédent nous avons ajouté du lait concentré non sucré, produit dont l'action sur le sang est nulle. Ces deux groupes d'expérience nous ont servi de « témoin » en même temps qu'elles nous rendaient possibles les évaluations de la quantité d'hémoglobine

produite pendant la quinzaine d'administration des substances plus actives. Dans cet ordre d'idées nous avons étudié la solution huileuse de carotène administrée pure ou associée au lait, celle également huileuse de vitamine «A», le protoxalate de fer, et leurs diverses associations.

En même temps que l'étude des agents actifs dans la régénération des anémies graves et d'intensité moyenne, nous en avons poursuivi d'autres sur l'animal normal où légèrement anémié. La production de cette anémie légère était réalisée tout simplement en soumettant les chiens au régime de base pendant quelques jours. Nous ne pouvons dans ces conditions, qu'avoir des données qualitatives sur la rapidité de la réparation des divers éléments figurés du sang. Les mêmes produits que ceux mentionnés plus haut ont été expérimentés.

Nous donnerons tout d'abord les protocoles de nos expériences, nous dirons ensuite le résultat qui se dégage de nos recherches.

EXPERIENCE — 8

Chien IV. — Régénération sanguine spontanée

Le 25 octobre 1930 les examens pratiqués à la fin d'une série de saignées nous ont donné les résultats suivants: (Tableau 4)

Poids 15 kgrs 700.

Nombre des hématies 3.252.000

Hémoglobine en grammes pour 100 grammes de sang, 5,130 (38,48 %).

Valeur globulaire 17 $\mu\mu$ gr. 17 (0,788).

L'animal est resté soumis au régime de base mais les saignées ont été interrompues pendant 9 jours. La réparation, commencée bien longtemps auparavant, s'est manifestée immédiatement par une ascension du nombre des globules et de la quantité d'hémoglobine. Le poids a diminué un peu, est remonté le 9^e jour à 15 kgrs 650.

TABLEAU 4

Chien IV — Régénération sanguine spontanée avec le régime de base uniquement.

DATES	JOURS	POIDS en kilogrammes	Quantité de Sang soustraite		QUANTITÉ d'Hémoglobine soustraite	HÉMOGLOBINE			NOMBRE des Hématies	VALEUR GLOBULAIRE	VALEUR GLOBULAIRE absolue en gr. 10-12
			en grammes	p. 100 du poids du corps		en grammes p. 100 grammes de sang	p. 100 de la quantité normale	en grammes à la fin de la saignée			
25 Octobre 1930	26	15,700				5,310	38,48		3.252.000	0,788	17,17
27 —	28	15,100				5,882	42,62		3.600.000	0,787	17,15
28 —	29	15,300				6,000	43,48		3.780.000	0,765	16,66
29 —	30	15,600				6,383	46,25		3.764.000	0,817	17,81
30 —	31	15,700				6,522	47,25		3.852.000	0,816	17,79
31 —	32	15,500				7,229	52,39		4.720.000	0,738	16,08
3 Novembre	35	15,650	262	1,67	23,818	9,232	66,90	8,947	5.090.000	0,892	19,04
4 —	36	15,550	136	0,88	10,880	8,108	58,76	7,895	5.000.000	0,781	17,03
5 —	37	16,400	210	1,28	15,460	7,500	54,35	7,229	5.320.000	0,679	14,80
6 —	38	15,800	231	1,46	15,934	7,019	50,85	6,779	4.860.000	0,696	15,15
7 —	39	16,600	77	0,45	4,071	5,357	38,84	5,263	4.260.000	0,606	13,43
8 —	40	16,100				5,170	37,46		4.160.000	0,599	13,04

L'hémoglobine s'est élevée en 5 jours de 1 gr. 312 donc assez lentement, puis un peu plus rapidement, le 9^e jour elle atteignait 9 gr. 232.

Les hématies ont suivi une progression avec maximum de rapidité les premiers jours: le 6^e jour elles avaient augmenté de 1.470.000 et le 9^e elles ne dépassèrent pas 5.090.000.

La valeur globulaire après être descendue à 16 $\mu\mu$. gr. 08 (0,738) était le 9^e jour à 19 $\mu\mu$. gr. 04 (0,892).

Les formes de réparation globulaire étaient très marquées, à prédominance microcytaire au début puis les macrocytes croissaient en nombre.

Dès la reprise des saignées l'hémoglobine c'est effondrée littéralement à la suite de 5 saignées jusqu'à 5 gr. 170 pour 100 gr. de sang (37,46 %) chiffre inférieur à celui du début de l'expérience. La quantité d'hémoglobine soustraite, 70 gr. 163 a donc été légèrement plus forte que celle produite en 14 jours par les organes hématopoïétiques de l'animal.

Les globules rouges ont diminué beaucoup moins: ils étaient 4.160.000 à la fin de l'expérience. Ainsi la valeur globulaire était très faible 13 $\mu\mu$. gr. 04 (0,599).

La production d'hémoglobine spontanée, avec le régime de base seul, à partir du 26^e jour de l'administration de ce régime, a été pour le chien IV, de 75 gr. 167 par excès pendant 15 jours. Par kilogramme de poids elle a été de 5 gr. 566.

En 9 jours: l'élévation des hématies a été de 1.838.900.

Celle de l'hémoglobine de 3 gr. 922.

Enfin celle de la valeur globulaire 1 $\mu\mu$. gr. 87.

Le poids a augmenté de 400 grammes.

EXPERIENCE — 9

Chien IV. — Régénération sanguine sous l'action du Carotène avec le régime de base et du lait

Le 8 novembre 1930, le 40^e jour de l'enregistrement, le chien IV a commencé à prendre en sus de son régime de base, 6cc. de solution huileuse de carotène, contenant 9.000 unités Javilliers (1.500 unités-rat) émulsionnée dans 150 cc. de lait concentré non sucré, par jour. Cela fait un peu plus de 500 U. Javillier par kilo de poids.

Au début de l'expérience les valeurs enregistrées étaient les suivantes:

Poids 16 kgrs 100.

Globules rouges 4.160.000.

Hémoglobine 5 gr. 170 pour 100 gr de sang (37,46 %)

Valeur globulaire 13 $\mu\mu$ gr. 05.

L'action du carotène s'est immédiatement fait sentir: dès le 2^e jour le nombre des hématies atteignait celui atteint en 9 jours précédemment mais l'hémoglobine n'a dépassé son maximum précédent que le 7^e jour; jusqu'au quatrième son élévation fut plus lente quoique plus rapide que celle des globules rouges. La valeur globulaire fut ascendante dès le 1^{er} jour, mais l'ascension fut plus marquée à partir du 4^e jour.

Le 9^e jour le poids était à 16 kgrs 300, les globules rouges à 7.116.000 dépassant de 736.000 le nombre normal.

L'hémoglobine était à 10 gr. 526 (76, 30 %), bien inférieure à la normale de sorte que la valeur globulaire demeurait basse malgré son ascension 15 $\mu\mu$ gr. 54 (0,713).

Les augmentations observées furent pour les 9 jours: 200 gr. de poids, 2.356.000 hématies, 5 gr. 356 d'hémoglobine, 2 $\mu\mu$ gr. 49 pour la valeur globulaire.

Il a fallu six saignées assez abondantes — plus de 1,50 % du poids du corps — pour ramener l'hémoglobine au même niveau qu'au début de l'expérience, 5 gr. 170 exactement, en 15 jours. La quantité d'hémoglobine soustraite fut de 116 gr. 832. Telle a été la production totale d'hémoglobine due à l'action de l'anémie et à celle du carotène, soit 7 gr. 168 par kilogramme de poids et par 15 jours.

Grâce à l'expérience suivante, qui nous a donné la production spontanée pour la quinzaine suivante, nous avons pu déterminer la part qui revient au carotène dans la production des 116 gr. 832 d'hémoglobine: elle est de 45 gr. 762, soit 2 gr. 810 par kilogramme de poids et par 15 jours.

EXPERIENCE — 10

Chien IV. — Régénération sanguine avec le régime de base et le lait

Le 25 novembre 1930 — 57^e jour à partir du début des saignées — ce chien dont le degré d'anémie a été ramené à 5 gr. 262 d'hémoglobine pour 100 grammes de sang, par la série de saignées précédentes, a eu le carotène supprimé. La ration s'est réduite au régime de base et à 150 cc. de lait condensé non sucré.

A cette date le poids était de 16 kgrs 300.

TABLEAU 5

Chien IV — Régénération sanguine avec du carotène, du lait et le régime de base.

DATES	JOURS	POIDS en kilogrammes	Quantité de Sang soustraite		QUANTITÉ d'Hémoglobine soustraite	HÉMOGLOBINE			NOMBRE des Hématies	VALEUR GLOBULAIRE	VALEUR GLOBULAIRE absolue en gr. $\times 10^{-12}$
			en grammes	p. 100 du poids du corps		en grammes p. 100 grammes de sang	p. 100 de la quantité normale	en grammes à la fin de la saignée			
9 Décemb. 1930	71	17,000				5,660	40,98		3.868.000	0,704	15,36
10 —	72	16,900				6,743	48,85		4.704.000	0,692	15,05
11 —	73	17,400				7,019	50,85		4.854.000	0,697	15,18
12 —	74	17,400				8,000	58,00		6.000.000	0,621	14,00
13 —	75	17,200				8,823	63,92		6.360.000	0,668	14,52
15 —	77	17,450				9,677	70,12		6.678.000	0,700	15,22
16 —	78	17,700				10,435	75,60		7.530.000	0,669	14,55
17 —	79	17,800				11,111	80,51		7.990.000	0,671	14,60
18 —	80	17,800	215	1,21	24,360	11,650	84,41	11,215	8.100.000	0,694	15,10
19 —	81	17,800	240	1,35	24,960	10,526	76,30	10,256	6.870.000	0,741	16,09
20 —	82	17,700	235	1,33	19,315	8,333	60,39	8,108	5.800.000	0,694	15,09
22 —	84	18,300	280	1,53	22,106	8,000	58,00	7,792	5.472.000	0,714	15,39
23 —	85	18,100	267	1,47	19,777	7,547	54,70	7,313	6.000.000	0,606	13,20
24 —	86	18,000	295	1,64	19,891	6,818	49,41	6,666	4.968.000	0,661	14,41
25 —	87					5,690	41,22		4.184.000	0,655	14,33

Le nombre des hématies, de 3.108.000 par mme.

La quantité d'hémoglobine, de 5 gr. 262 (38,13 %).

La valeur globulaire, de 17 μ gr. 78 (0,817).

Le mode de réparation sanguine a été du même type que dans la première expérience sur la régénération spontanée (tableau 4) : les globules ce sont élevées de 2.672.000 les 4 premiers jours, ensuite bien plus lentement : le 9^e jour ils étaient à 6.354.000.

L'hémoglobine a mis six jours pour augmenter de 2 gr. 237 ; les trois autres jours elle s'est élevée de 1 gr. 949 atteignant ainsi 9 gr. 449 pour 100 grammes de sang (68,47 %).

La valeur globulaire baisse jusqu'à 12 $\mu\mu$ gr. 57 (0,553) le 6^e jour, dans les trois derniers jours elle se relève jusqu'à 15 $\mu\mu$ gr. 61 (0,717) restant ainsi inférieure à la valeur du début de l'expérience de 2 $\mu\mu$ gr. 17.

Le poids, durant ces 9 jours a augmenté jusqu'à atteindre 17 kilogrammes.

Quatre saignées dont l'importance n'atteignait pas 1,30 % du poids du corps ont ramené en 14 jours l'hémoglobine à un niveau légèrement supérieur à celui du commencement de l'expérience. La quantité d'hémoglobine soustraite — 62 gr. 502 — a donc été légèrement inférieure à celle produite en 14 jours. En 15 jours la production totale d'hémoglobine, attribuable au régime de base et au lait a été de 66 gr. 964. Par kilogramme de poids, elle a été de 3 gr. 939.

Pour les 9 jours, l'augmentation des hématies a été de 3.246.000, celle de l'hémoglobine de 4 gr. 186. La valeur globulaire a, par contre diminué de 2 $\mu\mu$ gr. 17 comme nous l'avons déjà fait observer.

EXPERIENCE — II

Chien IV. — Régénération sanguine avec le régime de base et le lait sous l'influence du carotène

A partir du 9 décembre 1930 — 71^e jour de l'enregistrement — il fut administré au chien IV, 6 cc. de solution huileuse de carotène (9.000 Unités Javillier) par jour dans 150 cc. de lait concentré non sucré. Il ne recevait par ailleurs que le régime de base.

Comme le montre le tableau 5, son poids était de 17 kilogrammes, le nombre de ses globules rouges 3.868.000, la quantité de son hémoglobine de 5 gr. 660 (40,98 %) et sa valeur globulaire de 15 $\mu\mu$ gr. 36. (0,704).

Tandis que l'hémoglobine s'élève très régulièrement jusqu'au 9^e jour, les hématies présentent deux accroissements rapi-

des au début et à la fin, du 4^e au 7^e jour l'augmentation ayant été plus lente. Ce sont ces ondulations qui font varier la valeur globulaire. Celle-ci diminue les trois premiers jours, s'élève jusqu'au septième pour s'abaisser ensuite.

En 4 jours le nombre des hématies a atteint celui du 9^e jour de l'expérience précédente avec le régime de base et le lait seuls, l'hémoglobine a mis six jours.

En 9 jours l'augmentation du nombre des globules rouges a été de 4.232.000 dépassant de 1.720.000 le nombre normal de l'animal.

L'augmentation de la quantité d'hémoglobine a été pour le même temps de 5 gr. 356.

La valeur globulaire n'a diminué que de 0 $\mu\mu$ gr. 26.

Le poids a augmenté de 800 grammes.

Il a fallu 6 saignées de 1,50 % du poids du corps, environ, pour ramener la quantité d'hémoglobine à 5 gr. 690 pour 100 gr., valeur légèrement supérieure à celle du début de l'expérience. La production d'hémoglobine pendant ces 16 jours a été légèrement supérieure à 130 gr. 409, quantité soustraite. Pendant 15 jours elle a été de 122 gr. 352.

A la suite de l'évaluation de la production spontanée d'hémoglobine, pendant la quinzaine suivante, nous avons pu déterminer celle produite par le carotène: elle est de 64 gr. 528, soit plus de la moitié de la production totale, et par kilogramme de poids, 3 gr. 668 en 15 jours.

EXPERIENCE — 12

Chien IV. — Régénération sanguine avec le lait et le régime de base

Après l'expérience sur le carotène, précédemment effectuée, deux saignées ont produit le degré d'anémie suivant:

Nombre des hématies 3.600.000.

Quantité d'hémoglobine 5 gr. 357 (38,84 %).

Valeur globulaire 15 $\mu\mu$ gr. 62 (0,718).

Nombre des leucocytes 15.000.

Le poids demeurait à 17 kgrs 800.

Le 28 décembre 1930, les saignées ont été interrompues. L'ascension des éléments sangins a été très lente; le poids même a diminué de 850 grammes les 3 premiers jours. C'est d'ailleurs

pendant ces 3 premiers jours que les accroissements ont paru être marqués, 1.530.000 hématies en 0 gr. 765 d'hémoglobine. La valeur globulaire s'est abaissée entre temps de 3 $\mu\mu$ gr. 10; par la suite elle s'est relevée un peu le 9^e jour elle était de 13 $\mu\mu$ gr. 20.

Le même jour le nombre des hématies était de 5.580.000 avec une augmentation de 1.980.000 seulement.

La quantité d'hémoglobine était de 7 gr. 019 (50,85 %), l'accroissement étant de 1 gr. 662.

Le nombre des leucocytes était de 27.000

Le poids a baissé de 200 gr.: 17 kgrs 600.

Quatre saignées de moins de 1 % ont amené la quantité d'hémoglobine à 5 gr. 405; en 14 jours la production d'hémoglobine a été de 45 gr. 438. Soit pour 15 jours 48 gr. 684 et par kilo de poids 2 gr. 797 seulement, quantité deux fois plus faible que celle produite 2 mois auparavant avec le régime de base seul.

EXPERIENCE — 13

Chien IV — Régénération sanguine avec la vitamine « A » et le régime de base

Le 11 janvier 1931 — 104^e jour de son enregistrement, le chien IV a commencé à prendre en plus de sa ration 6 cc. de solution huileuse de vitamine A. La vitamine était extraite du foie de porc et contenait 1.500 Unités Javillier par cc. La dose administrée était de 500 U. Javillier par kilogramme du poids du corps de l'animal et par jour.

Les caractéristiques de l'animal à cette date étaient les suivantes:

Poids 17 kgrs 350.

Hématies 4.444.000.

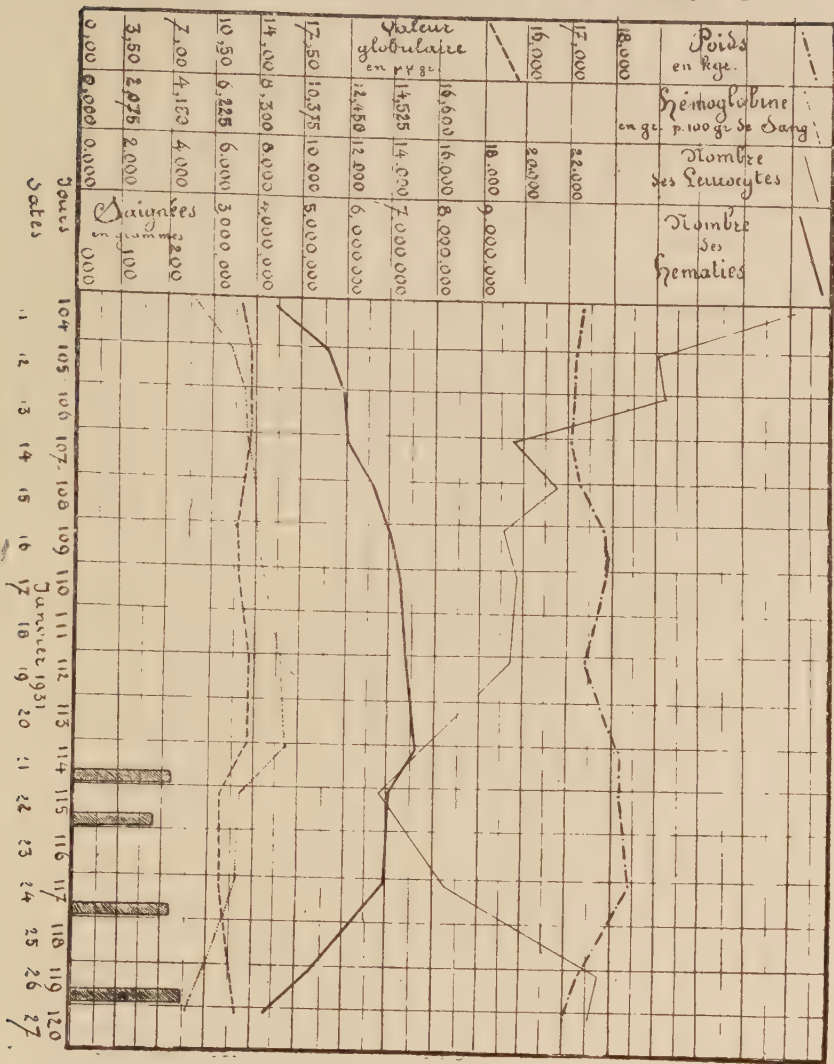
Leucocytes 32.100.

Hémoglobine 5 gr. 405 (39,16 %).

Valeur globulaire 12 $\mu\mu$ gr. 78 (0,586).

Comme on se rend facilement compte à l'inspection de la courbe, les 2 premiers jours, surtout le premier, le nombre des globules et la quantité d'hémoglobine s'élèvent brusquement. Les hématies, jusqu'au 6^e jour s'élèvent encore assez rapidement, mais bien plus tôt déjà, l'hémoglobine ne s'accroissait que très lentement.

Figure 1



La valeur globulaire n'a pas subi des variations très accusées.

Les globules blancs ont baissé assez lentement jusqu'à 15.600 le jour de la reprise des saignées.

Ce jour les globules rouges étaient à 7.700.000, réalisant une augmentation de 3.260.000.

La quantité d'hémoglobine était à 9 gr. 677 (70,12 %) en en augmentation de 4 gr. 272.

La valeur globulaire était à 13 $\mu\mu$ gr. 19 (0,605) .

Dès la reprise des saignées le nombre des hématies et surtout la quantité d'hémoglobine ont baissé rapidement tandis que les globules blancs s'élevaient jusqu'à 23.500.

L'hémoglobine s'est trouvée abaissée à 5 gr. 310 (38,50 %) à la suite de quatre saignées de 1,20 % du poids du corps en moyenne. La quantité d'hémoglobine soustraite — 66 gr. 027 — représente la production pendant 16 jours due au régime de base et à la vitamine A. Pour 15 jours, elle est de 61 gr. 901.

Tenant compte de la régénération spontanée à cette période, la vitamine A a produit seulement 12 gr. 296 d'hémoglobine en 15 jours, soit 0 gr. 719 par kilogramme de poids.

En résumé dans cette expérience les globules rouges se sont élevés presque aussi rapidement qu'avec le carotène mais l'hémoglobine a été bien moins favorisée. La quantité d'hémoglobine produite a été cinq fois moindre que, un mois auparavant, avec le carotène.

EXPERIENCE — 14

Chien IV — Régénération sanguine spontanée avec le régime de base uniquement

Le 27 janvier 1931 (120^e jour à partir du début des saignées) les valeurs suivantes sont enregistrées:

Poids 17 kilogrammes.

Nombre des globules rouges 4.290.000.

Quantité d'hémoglobine 5 gr. 310 (38,50 %).

Valeur globulaire 12 $\mu\mu$ gr. 99 (0,597).

Le rapport entre la rapidité de la production des hématies et celle de l'hémoglobine semble inversé; tandis que l'hémoglobine semble inversé; tandis que l'hémoglobine, après avoir augmenté de 1 gr. 356 en 4 jours arrive à 7 gr. 705 pour 100 grammes de sang le 9^e, les globules rouges augmentent le plus rapidement du 4^e au 8^e jour; le 9^e leur nombre est de 6.752.000, en augmentation de 2.462.000 sur le nombre du 27 janvier.

Les leucocytes le 8^e jour étaient (12.6000) à la normale, ils se sont élevés dès la reprise des saignées.

Le poids n'a pas changé.

Trois saignées assez copieuses (1,40 % du poids du corps), réalisant une soustraction de 47 gr. 157 d'hémoglobine, ont ra-

mené la quantité de l'hémoglobine pour 100 grammes de sang à 5 gr. 310.

La production en 15 jours a été de 50 gr. 527 soit par kilogramme de poids 2 gr. 971, quantité légèrement supérieure à celle produite au troisième mois.

Peut-être en cette période les réserves de l'organisme sont épuisées et la production minima est réalisée.

EXPERIENCE — 15

Chien IV. — Régénération sanguine avec la vitamine A le lait et le régime de base

Cette fois la vitamine fut administrée associée au lait, à la même dose de 500 Unités Javillier par kilogramme de poids et par jour; la quantité de lait concentré non sucré étant de 150 cc.

Le 10 février 1931, 134^e jour de l'enregistrement, le chien IV pesait 16 kgrs 900.

Le nombre de ses globules rouges était de 4.800.000, celui des leucocytes 18.900.

La quantité de l'hémoglobine 5 gr. 310 (38,50 %).

Sa valeur globulaire 11 $\mu\mu$ gr. 62 (0,538).

Les courbes obtenues pendant les 9 jours de repos sont exactement semblables à celles réalisées un mois auparavant avec la vitamine A seule: même ascension rapide les deux premiers jours, même élévation précoce de la valeur globulaire avec baisse consécutive. Seulement le poids a diminué de 500 grammes les derniers jours.

Le 9^e jour les résultats des examens étaient les suivants:

Nombre des globules rouges 7.110.000 avec un accroissement de 2.310.000.

Nombre des leucocytes 12.000, revenus à la normale.

Quantité d'hémoglobine 8 gr. 696 (63,00 %), la veille, à l'examen portant sur le sang veineux, elle était plus élevée 9 gr. 018 (65,36 %).

Valeur globulaire 12 $\mu\mu$ gr. 82, en augmentation de 1 $\mu\mu$ 22 sur la valeur du début de l'expérience.

Quatre saignées d'une importance moyenne de 1,40 % du poids du corps ont amené la quantité de l'hémoglobine dans 100 grammes de sang à 5 gr. 405 (39,16 %) quantité un peu supérieure à celle du début.

La quantité d'hémoglobine soustraite, 57 gr. 419, est légèrement inférieure à la production totale en 14 jours. En 15 jours elle est de 61 gr. 628.

La quantité produite par la vitamine A est de 12 grammes soit 0 gr. 718 par kilogramme de poids, valeur absolument identique à celle obtenue un mois auparavant avec la même vitamine sur le même animal.

EXPERIENCE — 16

Chien IV — Régénération sanguine avec le protoxalate de fer, le lait et le régime de base

Nous nous sommes proposés, dans cette expérience de déterminer si la stabilisation de la quantité d'hémoglobine produite spontanément et sous l'action de la vitamine A était due à une déficience en fer. Nous avons donc administré, à partir du 26 février, 150^e jour, 0 gr. 50 de protoxalate de fer dans 150 cc. de lait concentré non sucré, en plus du régime ordinaire. La quantité de fer ainsi administrée est très forte pour le poids de l'animal, 16 kgrs 400, mais elle fut fort bien tolérée; pas d'anorexie ni de constipation.

En ce moment l'anémie était particulièrement hypochromique: l'hémoglobine était à 5 gr. 357 pour 100 grammes de sang (38,84 %) pendant que l'abaissement du nombre des hématies était peu marqué 4.688.000; la valeur globulaire était très faible par conséquent: 11 $\mu\mu$ gr. 99 (0,551).

Le nombre des globules blancs était élevé comme dans toutes les anémies du type chlorose: 26.400.

A la suite de l'administration du fer, pendant les deux premiers jours la valeur globulaire s'est abaissée à 11 $\mu\mu$ gr. 33, moins des 2/5 de la valeur initiale chez cet animal (28 $\mu\mu$ gr. 21).

L'ascension a commencé immédiatement après; le 9^e jour elle était à 15 $\mu\mu$ gr. 15 et le 19^e, à 17 $\mu\mu$ gr. 73 malgré les saignées.

Le 9^e jour le nombre des globules rouges était de 6.600.000, l'augmentation ayant été de 1.912.000.

La quantité d'hémoglobine pour 100 grammes de sang s'était élevé à 9 gr. 524 (69,02 %) avec une augmentation de 4 gr. 157.

Le nombre des leucocytes, après avoir passé par un maximum de 33.600 en deux jours, est revenu à la normale dès le 7^e avec 12.600 .

Le nombre des saignées pour amener la quantité d'hémoglobine à 5 gr. 405 a dû être de huit, et assez copieuses, atteignant 1,66 % du poids du corps.

La quantité d'hémoglobine soustraite, 139 gr. 661, représente la production de l'organisme pendant 19 jours sous l'action du protoxalate de fer et du lait; pour 15 jours, elle est de 110 gr. 023, soit par kilogramme du poids de l'animal, une production de 6 gr. 797. Pour le protoxalate de fer seul la production a dû être d'environ 60 grammes, soit 3 gr. 70, valeur aussi élevée qu'avec le carotène.

EXPERIENCE — 17

Chien IV — Régénération sanguine sous l'action du carotène, du protoxalate de fer, du lait et du régime de base.

C'est avec l'association du carotène et du fer que cet animal a produit la quantité la plus forte d'hémoglobine, même, lorsqu'aux premiers mois la régénération spontanée était intense.

Le carotène, en solution huileuse, était toujours administré à la dose journalière de 500 Unités Javillier par kilogramme de poids; le protoxalate de fer à celle de 0 gr. 50 et le lait à celle de 150 cc.

Le 17 mars, 169^e jour de l'enregistrement, ce régime fut commencé. Le tableau 6 donne les différentes valeurs enregistrées.

Le premier jour, avec l'hémoglobine à 5 gr. 405 (39,16 %) le nombre des globules était bas 3.200.000 et en conséquence la valeur globulaire, relativement élevée 17 $\mu\mu$ gr. 73 (0,814); le nombre des globules blancs à 23.900.

Suivant la loi généralement observée les hématies se sont élevées rapidement au début et la valeur globulaire jusqu'au 7^e jour s'est abaissée, l'ascension a repris ensuite: le 9^e jour elle n'était encore qu'à 15 $\mu\mu$ gr. 74 (0,722), mais elle a continué pendant les saignées et a atteint 18 $\mu\mu$ 42 (0,846), une des valeurs les plus élevées observées depuis le commencement des saignées.

Le 9^e jour le nombre des hématies atteignit 7.410.000 en augmentation de 4.210.000.

La quantité d'hémoglobine, 11 gr. 111 (80,50 %), en augmentation de 6 gr. 706.

Le nombre des leucocytes était à 17.500; la veille il était de 11.500 seulement.

TABLEAU 6

**Chien IV — Régénération sanguine avec du carotène, du proxalate de fer,
du lait et le régime de base.**

DATES	JOURS	POIDS en kilogrammes	QUANTITÉ de Sang soustraite		QUANTITÉ d'Hémoglobine soustraite	HÉMOGLOBINE				NOMBRE des HEMATIES	NOMBRE des LEUCOCYTES	VALEUR GLOBULAIRE	VALEUR GLOBULAIRE absolue $\times 10^{-12}$
			en grammes	p. 100 du poids du corps		en grammes p. 100 de Sang	p. 100 de la quantité normale	en grammes à la fin de la saignée					
17 Mars 1931	169	15,700				5,405	39,16			3 200,000	23,900	0,814	17,73
18	170	15,200				6,122	44,36			4 416,000	24,600	0,668	14,56
19	171	13,400				6,593	47,77			4 725,000	12,000	0,673	14,65
20	172	15,600				7,143	51,76			4 920,000	20,700	0,699	15,24
21	173	15,800				8,333	62,54			5 190,000	28,800	0,802	16,86
23	175	15,400				9,375	67,94			6 240,000	12,000	0,750	16,86
24	176	15,850				10,000	72,61			6 980,000	18,000	0,691	15,79
25	177	15,900				10,526	76,30			7 300,000	11,500	0,696	15,04
26	178	15,600	324	2,07	34,713	11,111	80,30	10 169		7 410,000	17,500	0,722	15,14
27	179	15,606	306	1,96	28,487	9,677	70,12	8,947		5 350,000	25,200	0,735	15,74
28	180	15,900	257	1,62	23,364	9,232	66,90	8,947		5 950,000	31,600	0,748	16,00
29	181	15,850	275	1,73	20,754	7,692	55,86	7 407		5 140,000	12,800	0,721	16,29
30	182	15,200	262	1,72	18,073	7,019	50,86	6,741		4 170,000	18,800	0,811	15,71
31	183	15,300				6,316	45,77			3 600,000	14,400	0,846	17,67
1 ^{er} Avril	184	15,500	333	2,15	20,922	6,451	46,75	6,122		4 000,000	10,000	0,777	18,42
2	185	15,600				5,455	39,53			3 130,000		0,840	18,30

Le poids n'a presque pas été modifié: 15 kgrs 600.

Le nombre de saignées nécessité pour amener le niveau de l'hémoglobine à 5 gr. 455, fut de six, d'importance très grande

jusqu'à 2,15 % du poids du corps. La quantité d'hémoglobine soustraite fut de 146 gr. 303. C'est la production totale en 16 jours sous l'action du fer et du carotène. En 15 jours elle a été de 137 gr. 159, quantité supérieure de plus de 87 grammes à celle produite spontanément.

La part du carotène, déterminée grâce à l'expérience suivante, a été de 43 gr. 761 soit sensiblement la moitié.

Par kilogramme de poids la production due à l'association « carotène et fer » a été de 5 gr. 60, celle due au carotène seul 2 gr. 805.

Dans cette forme d'anémie hypochromique il y a eu sommation des actions favorables des deux produits.

EXPERIENCE — 18

Chien IV. — Régénération sanguine sous l'action du protoxalate de fer seul et du régime de base

Le 3 avril, 186^e jour, l'animal fut mis au régime de base et au fer, 0 gr. 50 de protoxalate.

Une saignée faite après l'expérience sur l'association du fer et du carotène, avait amené les valeurs suivantes:

Poids 15 kgrs 600.

Hémoglobine 4 gr. 838 (35,06 %).

Nombre des hématies 3.280.000.

Nombre des leucocytes 15.000.

Valeur globulaire 15 $\mu\mu$ gr. 49 (0,711).

Comme le montrent les courbes ci-dessous, la réparation s'est faite lentement mais régulièrement. Le retard de la croissance de l'hémoglobine sur celle des globules rouges a persisté jusqu'au 9^e jour.

Au moment de la reprise des saignées les nouvelles valeurs sont :

Pour le poids 16 kgrs 500 avec une augmentation de 900 gr.

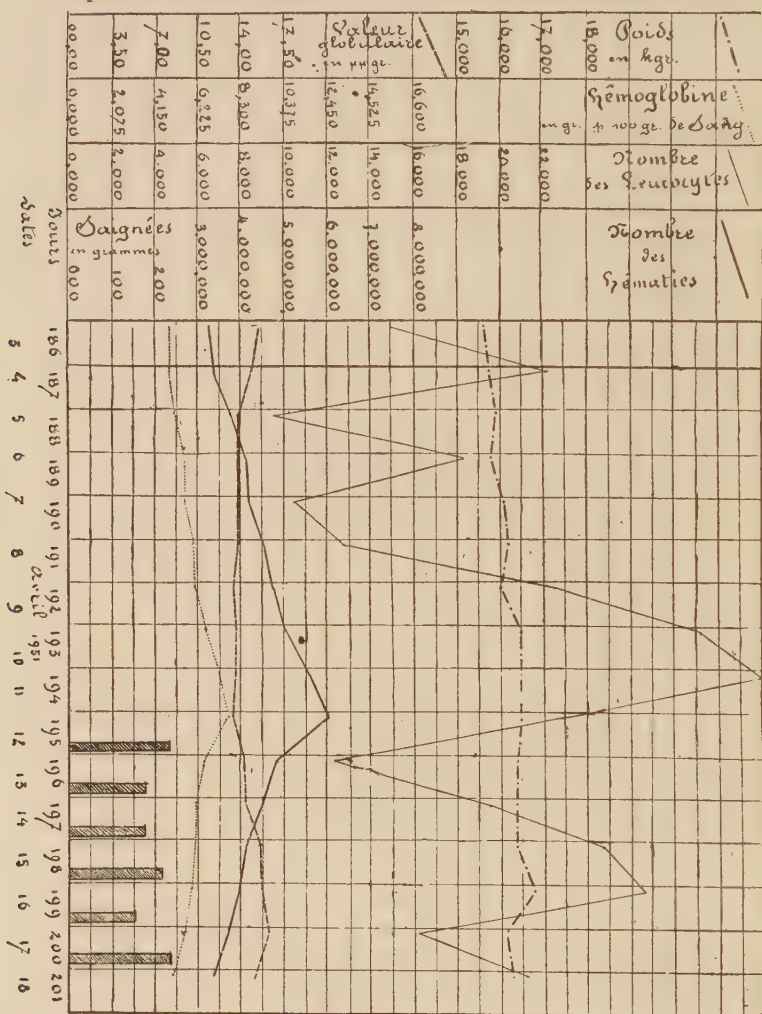
Pour les hématies 6.040.000, augmentation de 2.760.000.

Pour la quantité d'hémoglobine 7 gr. 692 (55,74 %), en augmentation de 2 gr. 855.

Pour les leucocytes 22.800.

Pour la valeur globulaire, enfin, 13 $\mu\mu$ gr. 37 (0,618) avec une diminution de 2 $\mu\mu$ gr. 12.

Figure 2
Expérience 18. — Chien IV. — Action du protoxalate de fer



A la fin de la quinzaine celle-ci augmentera jusqu'à atteindre 16 μ gr. 13 (0,741).

Six saignées de 1,00 à 1,48 % du poids du corps produisirent une baisse de l'hémoglobine à 4 gr. 959 (35,93 %); la quantité d'hémoglobine soustraite, correspondant à la production pendant 15 jours, a été de 74 gr. 774. Cette quantité est bien moindre que la production totale due au fer et au régime de base un mois auparavant. La baisse observée dans la régénération

spontanée d'un mois au suivant n'est donc pas due uniquement au manque de fer.

La production due au protoxalate de fer seul a été dans cette 18^e expérience de 25 grammes environ pendant 15 jours; par kilogramme de poids, elle a été de 1 gr. 543.

A partir du 18 avril, 201^e jour, le chien IV, reçut 1 cc. de solution huileuse de carotène, soit moins de 100 Unités Javillier par kilogramme de poids.

Dès le 4^e jour l'hémoglobine s'est élevée à 8 gr. 451 pour 100 grammes de sang (le 1^{er} jour elle était à 4 gr. 959).

Les globules rouges ont passé dans le même espace de temps de 3.392.000 à 5.504.000.

Les leucocytes n'ont pas encore baissé: 18.000 au lieu de 21.200 au début.

La valeur globulaire s'est élevée également de 15 $\mu\mu$ gr. 35 (0,704) à 16 $\mu\mu$ gr. 12 (0,738).

La réparation s'est continuée, un peu moins rapide toutefois.

*
**

Le 9^e jour l'animal, qui à 11 heures du matin paraissait bien portant, a succombé à 1 heure. Une grande quantité d'écume blanc rosé était répandue dans la cage. Par l'inclinaison, tête en bas, et la pression sur le thorax, plus d'un litre de liquide s'en est échappé. A l'ouverture du thorax, les poumons paraissaient volumineux, mais sans empreinte des côtes; ils crépitaient facilement sous le doigt; un liquide spumeux s'écoulait des bronches. Pas d'adhérence à la paroi, pas de liquide dans la cavité pleurale.

A la coupe, une sérosité rosée abondante s'en est écoulée. Des préparations histologiques ont été pratiquées.

Le cœur présentait quelques adhérences entre le ventricule gauche et le péricarde, mais sans existence d'épanchement. Le système veineux surtout abdominal était gorgé de sang.

Rien d'autre à signaler.

L'animal a donc succombé à un œdème aigu du poumon après avoir subi en sept mois près de 200 ponctions cardiaques.

Durant cette période de sept mois, le chien IV a subi 84 saignées, perdant 16 kgrs 650 de sang, totalisant 1 kgr 278 d'hémoglobine. Malgré cette spoliation sanguine considérable, il était en train de réparer activement ses pertes.

EXPERIENCE — 19

Chien VII. — Régénération spontanée avec le régime de base seul

Le 8 novembre 1930, 18^e jour du début des saignées, l'animal tout en demeurant au régime de base n'a plus subi d'émissions sanguines. La réparation a — comme dans les expériences précédentes sur la régénération spontanée — commencé par être plus active pour les globules rouges: en cinq jours ceux-ci ont passé de 2.600.000 à 3.905.000; l'hémoglobine dans le même laps de temps a passé de 5 gr. 665 (40,98 %) à 7 gr. 313 seulement (53 %) de sorte que la valeur globulaire s'est abaissée de 22 μ gr. 88 (1,049) à 19 μ gr. 62 (0,903); le poids a augmenté de 150 grammes: 19 kgrs 650 au lieu de 19 kgrs 400.

A partir de ce jour jusqu'au 9^e jour, la croissance des hématies s'est ralentie et est devenue parallèle à celle de l'hémoglobine: la valeur globulaire demeurait à la même hauteur 19 μ gr. 57.

Le même jour les globules rouges étaient au nombre de 4.800.000 — augmentant de 2.200.000 en ces 9 jours; — la quantité d'hémoglobine était de 8 gr. 947 pour 100 grammes de sang (65,82 %), en augmentation de 3 gr. 282; le poids n'a pas varié: 19 kgrs 500.

Cinq saignées d'environ 1,30 % du poids du corps, ont amené la quantité d'hémoglobine à 5 gr. 357 (38,84 %) niveau inférieur à celui du début de l'ascension. La quantité d'hémoglobine soustraite, 103 gr. 888, a été un peu plus forte que la production en 14 jours. En 15 jours elle a dû être moindre que 111 gr. 31 et par kilogramme du poids de l'animal, que 4 gr. 578.

EXPERIENCE — 20

Chien VII. — Régénération sanguine sous l'influence du carotène avec le lait et le régime de base

A partir du 22 novembre nous avons administré à l'animal, outre le régime de base, 8 cc. de solution huileuse de carotène titrant 1.500 unités Javillier par cc., soit 500 unités par kilogramme de poids. Après avoir interrompu les saignées nous avons observé les progrès de la réparation sanguine.

Ce jour, 32^e de l'enregistrement, nous avons noté les valeurs suivantes :

Nombre des hématies 3.032.000 par mmc.

Quantité d'hémoglobine 5 gr. 357 (38,84 %).

Valeur globulaire 18 $\mu\mu$ gr. 55 (0,857).

Le poids était de 20 kgrs 300.

L'augmentation de l'hémoglobine se fait en ligne droite jusqu'au 7^e jour, où elle arrive à 12 gr. 245 (88,72 %), plus lentement les deux derniers: le 9^e elle atteint 12 gr. 903 (93,50 %) augmentant ainsi de 7 gr. 546.

Le nombre des hématies s'élève en 3 jours à 4.920.000, plus lentement ensuite, le 9^e, il est de 6.308.000 dépassant de 56.000 le nombre initial.

La valeur globulaire a suivi en sens inverse les fluctuations du nombre des hématies: le troisième jour elle descendait à 18 $\mu\mu$ gr. 05, s'élevant ensuite jusqu'à 23 $\mu\mu$ gr. 65 le 7^e. Le 9^e elle était à 21 $\mu\mu$ gr. 48 (0,985) par suite de la moindre élévation de la quantité d'hémoglobine.

Le poids était de 20 kgr. 300.

Nous avons saigné à nouveau l'animal à partir du 9^e jour; mais le 13^e, il est mort et l'autopsie nous a révélé un hémopéricarde consécutif à l'atteinte d'une veine superficielle du ventricule gauche. Néanmoins la quantité d'hémoglobine que nous donnons, 172 gr. 750, est celle qui aurait été produite en 15 jours. Elle dépasse de 61 gr. 44 la production observée dans la régénération spontanée, durant la quinzaine précédente. Pour apprécier l'action du carotène à sa valeur exacte, il nous manque l'évaluation de la quantité d'hémoglobine produite spontanément dans la quinzaine suivante. Si nous nous rapportons aux observations que nous avons faites sur les autres chiens, nous aurions trouvé comme production due au carotène 75 grammes environ. Cependant c'est la production minima de 61 gr. 44, soit 2 gr. 885 par kilo de poids et par 15 jours que nous avons considérée dans l'établissement de nos moyennes.

EXPERIENCE — 21

Chien X. — Régénération spontanée avec le régime de base

Après une préparation plus rapide que pour les animaux précédents, le 28 décembre, 13^e jour à partir du début des saignées, nous avons laissé le chien X réparer spontanément ses pertes. Il continua à être soumis au régime de base. Ce jour il présentait:

Globules rouges 3.100.000.

Hémoglobine 6 grammes (43,40 %).

Leucocytes 12.000.

Pour valeur globulaire $20\mu\mu$ gr. 32 (0,938).

Le poids était de 19 kgrs 700.

Les hématies s'élevèrent, sans période d'ascension plus marquée, à 5.058.000 en 9 jours.

Les leucocytes présentèrent quelques oscillations dans leur nombre: 4.000 le 5^e jour, 14.000 le 6^e et sont revenus à 11.400 le 9^e.

La quantité d'hémoglobine par 100 grammes de sang augmenta plus rapidement que les globules rouges jusqu'au sixième jour où elle atteignit 10 gr. 435 (75,60 %); plus lentement jusqu'au neuvième: 10 gr. 909 (79,05 %).

La valeur globulaire, par suite de la régularité de l'ascension des hématies, a suivi une courbe dérivée de celle de l'hémoglobine: s'élevant au sixième jour à $24\mu\mu$ gr. 03 (1,103) pour baisser ensuite: $22\mu\mu$ gr. 64 (1,057) le neuvième jour.

Le poids enfin, s'est élevé à 21 kgrs 800.

Les saignées furent reprises le neuvième jour. A cause de la coagulabilité du sang devenue très rapidement considérable leur importance n'a pu être suffisante pour terminer l'expérience en 15 jours. Ce fut le 19^e jour seulement, après 8 saignées de 0,70 à 1,34 % du poids du corps que la quantité d'hémoglobine pour 100 grammes de sang fut ramenée à 6 grammes. L'hémoglobine soustraite, représentant la production pendant 19 jours a été de 156 gr. 347; pour 15 jours elle est de 123 gr. 430, et par kilogramme de poids de 5 gr. 714. Cette dernière valeur est très voisine de celle produite par le chien IV pour la première expérience sur la régénération spontanée et un peu plus forte que celle produite par le VII.

Les accroissements des différentes valeurs furent en 9 jours:

Globules rouges 1.942.000.

Hémoglobine 4 gr. 909.

Pour la valeur globulaire $2\mu\mu$ gr. 32.

Pour le poids 2 kgr. 100.

Le nombre des leucocytes restant normal.

EXPERIENCE — 22

Chien X. — Rénégération sanguine sous l'action du carotène avec le régime de base

A partir du 17 janvier, 33^e jour, il fut administré, outre le régime précédent, 9 cc. de solution huileuse de carotène, près de 80

500 unités Javillier par kilogramme de poids, ce jour l'animal pesant 22 kgrs 600.

Le nombre des globules rouges était de 2.920.000.

Celui des leucocytes de 30.000.

La quantité d'hémoglobine était de 5 gr. 310 (38,48 %).

La valeur globulaire, de 19 $\mu\mu$ gr. 09 (0,882).

L'ascension du nombre des hématies fut très régulière encore, quoique un peu plus rapide les deux premiers jours; le neuvième jour ce nombre était de 5.960.000.

L'hémoglobine subit un accroissement encore plus rapide que celui des globules rouges, surtout à partir du 4^e jour. Le 9^e jour sa quantité pour 100 grammes de sang était de 12 gr. 245 (88,70 %).

Le nombre des globules blancs, après une chute à 6.900 le 2^e jour était à 11.400 le 9^e.

La valeur globulaire fut constamment ascendante, faiblement d'abord (19 $\mu\mu$ gr. 41 le 4^e jour) plus fortement ensuite 21 $\mu\mu$ gr. 57 (0,990) le 9^e jour).

Le poids après une augmentation de 900 grammes le 2^e jour, s'est maintenu à 23 kgrs 400.

Les accroissements furent en 9 jours:

Hématies 3.040.000.

Hémoglobine 6 gr. 935.

Valeur globulaire 2 $\mu\mu$ gr. 48.

Pour le poids 800 grammes.

Les globules blancs sont revenus à la normale.

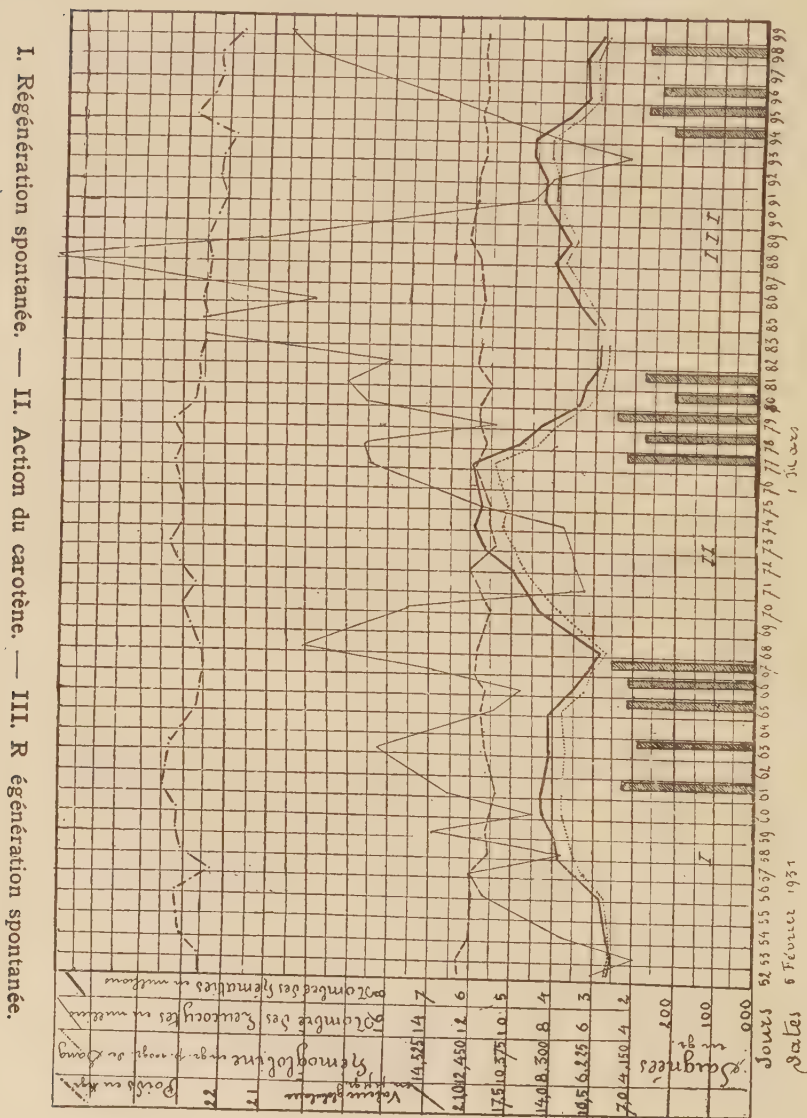
Six saignées de 1,09 à 1,42 % du poids du corps ont amené l'hémoglobine à 5 gr. 357.

La quantité d'hémoglobine soustraite représente la production en 15 jours due au carotène et au régime de base; elle est de 149 gr. 047.

La part du carotène, déterminée en tenant compte de la quantité d'hémoglobine produite spontanément la quinzaine suivante, est de 35 gr. 309, soit par kilogramme de poids 1 gr. 523 valeur beaucoup plus faible que celle produite par les autres animaux.

**Chien X. — Régénération sanguine spontanée
avec le régime de base seul**

Le 5 février — l'administration du carotène ayant été supprimée depuis trois jours — 52^e jour de l'enregistrement, l'animal présentait les caractéristiques suivantes:



Nombre des globules rouges 2.619.000.

Nombre des leucocytes 6.000.

Quantité d'hémoglobine 5 gr. 479 (39,70 %).

Valeur globulaire 22 $\mu\mu$ gr. (1,009).

Poids 22 kgrs 500.

Comme on peut s'en rendre aisément compte par l'inspection de la figure 3, première ondulation, jusqu'au 4^e jour la réparation ne se fait presque pas, le second jour même, il y eut une baisse. L'effort des organes hématopoïétiques se manifestait cependant par la formule globulaire bien connue ou à l'anisocytose, la polychromatophilie, les hématies granuleuses, était associée la poikilocytose; quelques hématies nucléées firent leur apparition. Cependant le 4^e jour les valeurs enregistrées furent:

Erythrocytes 2.838.000.

Hémoglobine 5 gr. 608 dans 100 gramme de sang (40,63 %).

Leucocytes, 11.400, nombre presque normal.

Valeur globulaire 20 $\mu\mu$ gr. 74 (0,956), celle-ci étant en baisse.

Le poids s'est élevé à 23 kgrs 200.

La réparation s'est effectuée ensuite avec plus de rapidité mais l'hémoglobine restait toujours en retard et la valeur globulaire continuait de baisser, le 9^e jour nous observions:

Hématies 4.260.000.

Leucocytes 13.200.

Hémoglobine 7 gr. 792 (56,47 %).

Valeur globulaire 19 $\mu\mu$ gr. 20 (0,860).

Le poids restait élevé, 23 kgrs 500 .

Les augmentations ont été respectivement de 1.621.000. — 7.200. — 2 gr. 313. — 1 kilogramme de poids. — Avec une diminution de 2 $\mu\mu$ gr. 80 pour la valeur globulaire.

Cinq saignées d'une valeur moyenne de 1,40% du poids du corps ont ramené la quantité d'hémoglobine dans 100 gr. de sang à 5 gr. 529 (40,07 %). La quantité d'hémoglobine soustraite se rapportant à une production de 16 jours, fut de 111 gr. 040; pour 15 jours elle est de 104 gr. 100 soit 4 gr. 546 par kilo de poids, quantité plus faible que celle du mois précédent, dans les mêmes conditions.

EXPERIENCE — 24

CHIEN X — Régénération sanguine

sous l'action du Carotène avec le lait et le régime de base

Dès l'administration du carotène, 9cc. soit 500 unités par kilo de poids, à partir du 21 février — 68^e jour — l'allure de la courbe change (ondulation du milieu de la figure 3). En moins de deux jours les valeurs atteintes en 9 jours pendant la régénération spontanée, sont dépassées pour les hématies et l'hémoglobine. Au début on notait:

Hématies 2.830.000.

Leucocytes 20.100.

Hémoglobine 5 gr. 529 (40,07 %).

Comme valeur globulaire 20 $\mu\mu$ gr. 51 (0,935).

Le nombre des globules rouges en 6 jours atteint 5.870.000 et le 9^e était seulement à 5.920.000.

L'hémoglobine le 6^e jour était à 10 gr. 714 (77,68 %) et ne s'élevait au 9^e que jusqu'à 11 gr. 111 (80,50 %).

Les leucocytes dès le 2^e jour étaient tombés à 6.600 pour se relever ensuite jusqu'à 16.800 le 9^e.

La valeur globulaire avait baissé jusqu'au 5^e jour où elle était à 18 $\mu\mu$ gr. 79 (0,863) montrant un plus rapide accroissement des érythrocytes sur l'hémoglobine; elle se releva ensuite et le 9^e jour elle était à 19 $\mu\mu$ gr. 69 (0,904).

Le poids passa entretemps de 22 kgr. 600 à 23 kgr. 200.

Pour le nombre des hématies, la quantité de l'hémoglobine et le poids, les augmentations furent respectivement de 3.090.000 — 5 gr. 582 — et 600 gr. —. Pour la valeur globulaire la diminution fut de 0 $\mu\mu$ gr. 78.

Six saignées dont l'importance a atteint jusqu'à 1,49 % du poids du corps, ont permis une soustraction de 135 gr. 100 d'hémoglobine, ramenant la quantité pour 100 gr. de sang de celle-ci à 5 gr. 529 (40,07 %). Ces 135 gr. 100 représentent la production totale d'hémoglobine due au carotène et au régime de base. Le carotène tout seul a produit 43 gr. 690 — détermination effectuée grâce à la connaissance de la production spontanée, la quinzaine suivante. Par kilo de poids la production a été de 1 gr. 908 en 15 jours, quantité plus forte que celle produite avec le carotène également, un mois auparavant.

EXPERIENCE — 25

CHIEN X — Régénération sanguine

avec le lait et le régime de base

Le 10 mars — 85^e jour — l'animal n'a plus reçu de carotène, il est demeuré au lait et au régime de base. Ce jours il présentait:

Globules rouges par mmc. 3.047.000.

Hémoglobine 5 gr. 882 (42,52 %) par 100 gr. de sang.

Leucocytes 25.200 par mmc.

Valeur globulaire 20 $\mu\mu$ gr. 27 (0,928).

Un poids de 22 kgr. 400.

La courbe obtenue pendant les 9 jours de repos (figure 3 — troisième ondulation) diffère de la régénération spontanée précédente en ce que la rapidité maxima de la croissance a sa place, dans les 3 premiers jours ce que l'on peut attribuer à une persistance de l'action du carotène.

Le 9^e jours les nouvelles valeurs sont les suivantes:

Nombre des hématies 4.542.000 en augmentation de 1.487.000.

Quantité d'hémoglobine dans 100 gr. de sang 8 gr. 696 (63 %) en augmentation de 2 gr. 814.

La valeur globulaire n'a presque pas changé 20 $\mu\mu$ gr. 19.

Le nombre des leucocytes descendu à 4.500 le 8^e jour est à 8.100 le 9^e.

Le poids a diminué un peu; il est à 21 kgr. 800.

Quatre saignées, de l'importance moyenne de 1,15 % du poids du corps ont ramené la valeur de l'hémoglobine à 5 gr. 941 (43,05 %); la quantité d'hémoglobine soustraite — production de 14 jours — a été de 73 gr. 463; **la quantité produite en 15 jours est de 78 gr. 720** soit par kilo de poids 3 gr. 522, en diminution sur celle produite le mois précédent dans les mêmes conditions.

EXPERIENCE — 26

Chien X — Régénération sanguine sous l'action du carotène, du protoxalate de fer et du lait avec le régime de base

Le 24 mars, 99^e jour de l'enregistrement, l'animal commença à recevoir simultanément du carotène à la dose de 9 cc. de solution huileuse (500 unités Javillier par kilogramme de poids) du protoxalate de fer, 0 gr. 50, du lait condensé non sucré, 150 cc. et le régime de base.

Au début de cette expérience nous enregistrons les valeurs suivantes :

Globules rouges 3.080.000.

Hémoglobine 5 gr. 941 (43,05 %).

Leucocytes 21.000.

Valeur globulaire 20 $\mu\mu$ gr. 25 (0,928).

Poids 21 kgrs 700.

Ici également nous voyons l'ascension des hématies et de l'hémoglobine atteindre en deux jours le niveau des 9 jours de la régénération spontanée précédente; nous voyons la rapidité de cette ascension se ralentir à partir du 4^e jour surtout pour les érythrocytes; nous voyons la valeur globulaire diminuer les 3 premiers jours, s'élever ensuite; les leucocytes baissent jusqu'à 7.500 le 7^e jour, s'élèvent à 13.500 le 9^e; le poids, enfin, augmente jusqu'à 23 kilogrammes le 9^e jour.

Le 9^e jour les globules rouges sont au nombre de 5.840.000, en augmentation de 2.760.000; l'hémoglobine est à 11 gr. 650 (84,45 %), en augmentation de 5 gr. 509.

La valeur globulaire après s'être abaissée jusqu'à 18 $\mu\mu$ gr 49 (0,849 le 3^e jour s'est relevée jusqu'à 20 $\mu\mu$ gr. 94 (0,962) le 9^e.

Cinq saignées atteignant jusqu'à 1,50 % du poids du corps ont ramené le taux de l'hémoglobine à 5 gr. 941 (43,05 %) à la suite d'une soustraction de 115 gr. 413 d'hémoglobine, l'expérience ayant duré 14 jours. En 15 jours la production d'hémoglobine sous l'action combinée du fer et du carotène a été de 123 gr. 657, dépassant de 44 gr. 937 la production spontanée précédente.

Cette production due à l'association « carotène et fer » est presque identique à celle d'un mois auparavant déterminée avec le carotène uniquement. Il est vrai que dans la quinzaine suivante la régénération spontanée aurait pu être faible et ainsi augmenter la valeur de la production réelle due à ces principes actifs. Cependant même en admettant une production de 55 grammes, l'action du fer n'aurait renforcé que très faiblement celle du carotène; la forme d'anémie présentée par le chien X n'était pas hypochromique, elle a réagi très peu au fer.

**

L'animal a succombé le surlendemain à une thrombose d'une branche de l'artère mésentérique provoquant la gangrène de 2 anses grêles. La coagulabilité du sang était très augmentée la veille.

A l'autopsie, à part quelques adhérences du ventricule gauche au péricarde, et la lésion, cause de la mort, rien à signaler.

**

Tandis que les expériences précédentes portaient toutes sur l'anémie grave, $1/3$ et moins encore du taux initial de l'hémoglobine, les trois qui vont suivre ont porté sur une anémie moyenne ($1/2$ du taux de l'hémoglobine) et rapidement provoquée.

EXPERIENCE — 27

Chien XVIII. — Régénération spontanée
avec le régime de base uniquement

Le 15 avril 1931, nous avons laissé l'animal réparer ses pertes après avoir obtenu en quatre saignées successives le degré d'anémie suivant :

Nombre des globules rouges 3.712.000.

Nombre des globules blancs 15.600.

Taux de l'hémoglobine 8 gr. 275 (59,97 %).

Valeur globulaire $23\ \mu\mu$ gr. 11 (1,075).

Le poids était de 8 kgrs 200.

Pour les hématies et l'hémoglobine, l'ascension se fit assez régulièrement, un peu moins rapide les deux premiers jours pour la deuxième cependant, la valeur globulaire s'abaissant à $21\ \mu\mu$ gr. 83 (1,001) celle-ci s'élevait ensuite jusqu'à $25\ \mu\mu$ gr. 15 (1,155) pour redescendre le lendemain, 9^e jour, à $23\ \mu\mu$ gr. 69 (1,088).

Dès la reprise des saignées la chute s'est accentuée.

Le 9^e jour le nombre des globules rouges était de 5.424.000 avec 1.712.000 d'augmentation; en même temps l'hémoglobine s'élevait à 12 gr. 245 (88,72 %) en augmentation de 3 gr. 970.

Les leucocytes ont subi une poussée ascensionnelle très marquée, 31.400 le 3^e jour, sont descendus jusqu'à 6.800 le 7^e, pour s'élever à 10.400 le 9^e jour.

Quatre saignées d'importance décroissante, de 2,12 % à 0,38 % du poids du corps, ont amené le taux de l'hémoglobine à 8 gr. 219 (59,56 %) valeur inférieure à celle du début. La quantité d'hémoglobine soustraite 43 gr. 231 dépasse légèrement la produc-

tion des 14 jours d'expérience. Cependant pour quinze jours nous admettons 46 gr. 32 soit 5 grammes par kilogramme de poids, valeur presque identique à celle obtenue dans la régénération spontanée dans la première évaluation faite sur les chiens rendus gravement anémiques. En réalité la différence est notable puisque cet animal n'a subi que pendant 4 jours les saignées et que ses réserves sont à peine entamées. Nous verrons d'ailleurs qu'il ne se comportera pas de même dès la quinzaine suivante.

EXPERIENCE — 28

Chien XVIII. — Régénération sanguine sous l'action du carotène avec le régime de base

Le 29 avril, 19^e jour, l'animal reçoit en plus de sa ration ordinaire 3 cc. de solution huileuse de carotène titrant 1.500 unités Javillier par cc., soit 500 unités par kilogramme de poids et par jour.

Il présente à cette date les valeurs suivantes:

Hémoglobine 8 gr. 219 pour 100 grammes de sang (59,56 %).

Globules rouges 3.960.000, avec légère anisocytose.

Globules blancs 11.600.

Valeur globulaire 21 $\mu\mu$ gr. 79 (1,000).

Poids 8 kilogrammes.

Si les globules rouges se sont élevés rapidement les premiers temps, arrivant en trois jours au même nombre qu'en neuf jours pendant la régénération spontanée, leur ascension s'est ralentie rapidement atteignant le 9^e jour seulement 5.950.000, augmentant de 1.990.000.

L'hémoglobine a été encore moins favorisée mais l'ascension s'est produite en ligne droite jusqu'au 9^e jour où elle atteint 10 gr. 619 (76,98 %), en augmentation de 2 gr. 400.

La valeur globulaire a baissé en 3 jours à 18 $\mu\mu$ gr. 36 (0,849), le 9^e jour elle était de 18 $\mu\mu$ gr. 74 (0,860).

Les leucocytes présentèrent ici aussi leur ascension mais elle fut plus étalée, atteignant en 5 jours 22.800 et, après avoir passé par 5.600 arrivant à 14.700 le 9^e jour.

Le poids a augmenté un peu, s'élevant à 8 kgrs 600 le 9^e jour.

Trois saignées de 1, 40 % du poids du corps, ont amené le taux de l'hémoglobine à 8 gr. 275 (59,96 %). La quantité d'hémoglobine ainsi soustraite, 31 gr. 892, représente la production totale

due au carotène et au régime de base en 15 jours. Elle est plus faible que celle produite spontanément la quinzaine précédente. Mais l'action du carotène n'est que masquée par la chute marquée subie par la régénération spontanée: la quinzaine suivante elle est presque nulle spontanément. La production du carotène a été de 10 grammes environ en 15 jours, soit par kilogramme de poids 1 gr. 212.

EXPERIENCE — 29

Chien XVIII. — Régénération spontanée avec le régime de base uniquement

Le 14 mai, 34^e jour, dès la suppression du carotène, sans saignées, les valeurs sanguines ont commencé à diminuer. En ce moment elles étaient:

Hématies 4.350.000.

Leucocytes 20.000.

Hémoglobine 8 gr. 275 dans 100 grammes de sang (59,96 %).

Valeur globulaire 19 $\mu\mu$ gr. 97 (0,917).

Les hématies ont augmenté assez régulièrement mais très lentement: le 13^e jour leur nombre atteignait 5.810.000, en augmentation de 1.460.000 seulement.

Le taux de l'hémoglobine s'est abaissé jusqu'au 7^e jour où il atteignait 7 gr. 592 (55,04 %); il a commencé à s'élever ensuite: le 13^e jour il était de 8 gr. 333 (60, 39 %).

La valeur globulaire a baissé également jusqu'au 8^e jour où elle était à 14 $\mu\mu$ gr. 91 (0,676); elle se relève faiblement au 13^e jour: 15 $\mu\mu$ gr. 06 (0,692).

Les leucocytes ont baissé jusqu'à 8.000 le 12^e jour, le 13^e ils étaient à 12.400.

Le poids a augmenté un peu: 8 kgrs 700.

Une saignée de 1,55 % du poids du corps et soustrayant 10 gr. 846 d'hémoglobine, pratiquée le 13^e jour amène une chute du taux de l'hémoglobine à 7 gr. 143 (51,76 %). Le 16^e jour il était encore à 7 gr. 792.

On comprend qu'il soit impossible d'évaluer avec précision la quantité d'hémoglobine produite. On peut dire qu'elle est presque nulle; pour dire un chiffre on peut prendre la moitié de la quantité soustraite soit 5 grammes d'hémoglobine en 15 jours.

L'administration de 3cc. de carotène provoqua une régénération marquée: le 9^e jour nous observions les valeurs suivantes:

Hématies 7.170.000.

Leucocytes 19.200.

Hémoglobine 10 gr. (72,45 %).

Valeur globulaire 14 $\mu\mu$ gr. 64 (0,672).

Poids 8 kgr. 700.

**

Jusqu'à présent l'observation de la régénération portait sur l'anémie prolongée consécutive à des hémorragies répétées, dans les expériences dont nous parlerons maintenant elle porte sur l'anémie produite par notre régime de base. Il s'agit, comme nous l'avons dit, d'une hypoglobulie légère, hyperchromique. Le produit à étudier est administré pendant 7 ou 15 jours et la réparation qualitative seule peut être observée. Pour avoir des données quantitatives sur l'hémoglobine il faut recourir aux saignées qui auraient changé la forme de l'anémie.

EXPERIENCE — 30

Chien XII — Action de la vitamine A ajoutée au régime de base

Le 5^e jour de l'administration du régime de base le chien X reçut 6 cc. de solution huileuse de vitamine A soit environ 500 unités Javillier par kilogramme de poids. Ce jour — 31 janvier 1931 — il présentait les valeurs suivantes:

Globules rouges 7.170.000.

Globules blancs 8.400.

Hémoglobine 15 gr. 789 pour 100 gr. de sang (114,42 %).

Valeur globulaire 23 $\mu\mu$ gr. 12" (1,061).

Le poids était de 16 kgrs 900.

La chute du nombre des hématies et du taux de l'hémoglobine a continué et la valeur globulaire s'élevait encore. Sans apparition d'anisocytose le diamètre des érythrocytes augmentait.

Le 7^e jour les nouvelles valeurs observées furent: 5.536.000 globules rouges, en diminution de 1.634.000.

Hémoglobine 12 gr. 903 dans 100 grammes de sang (93,50 %) en diminution de 2 gr. 886.

Leucocytes 13.200.

Valeur globulaire 24 $\mu\mu$ gr. 47 (1,120), en augmentation de 1 $\mu\mu$ gr. 35.

Le poids a passé à 17 kgrs 400.

EXPERIENCE — 31

Chien XII. — Régénération sous l'influence du carotène ajouté au régime de base et au lait

Le 7 février, avec les valeurs mentionnées à la fin de l'expérience précédente, cet animal reçoit à la place de la vitamine A, du carotène, aux mêmes doses, émulsionnée dans du lait.

La réparation commence immédiatement, l'ascension est maxima en 3 jours pour les hématies et en 4 jours pour l'hémoglobine:

Les premières atteignent le nombre de 7.140.000.

L'hémoglobine le taux de 15 gr. 190 (110,08 %).

La valeur globulaire s'abaisse jusqu'à 22 $\mu\mu$ gr. 06 (1,015).

Le nombre des globules blancs abaissé à 6.300 est 9.300 le 7^e jour.

Le poids a augmenté de 800 grammes: il est à 18 kgrs 200.

A la fin de la semaine l'action semble diminuer:

Nombre des hématies 6.420.000.

Taux de l'hémoglobine 14 gr. 286 (103,53 %).

La valeur globulaire se relève: 23 $\mu\mu$ gr. 36 (1,072).

La dose de carotène est portée à partir du 14 février à 12 cc. de solution huileuse de carotène, soit 1.000 unités Javillier par kilogramme de poids et par jour.

L'ascension des globules rouges et de l'hémoglobine reprit; le maximum fut atteint en 5 jours, avec 7.180.000 hématies, 15 gr. 410 d'hémoglobine (111,62 %), 11.700 leucocytes, la valeur globulaire s'est abaissée à 22 $\mu\mu$ gr. 55 (1,034).

Le poids était à 17 kgrs 600.

Cependant malgré la continuation de ces doses élevées, il n'a pas été observé de polyglobulie.

EXPERIENCE — 32

Chien XII. --- Action du protoxalate de fer et de l'association protoxalate de fer et carotène

Le 28 février, 33. jour du début de la mise au régime de base, l'animal reçut avec son régime ordinaire, 0 gr. 50 de protoxalate de fer dans 150 cc. de lait condensé non sucré.

Ce jour le degré d'anémie était le suivant:

Nombre des hématies 6.168.000.

Taux de l'hémoglobine 13 gr. 043 (94,50 %).

Nombre des leucocytes 9.900.

Valeur globulaire 22 $\mu\mu$ gr. 19 (1,026).

Le poids était de 18 kgrs 600.

Loin de s'améliorer, il y eut une diminution très légère mais continue jusqu'au 5^e jour: 5.940.000 hématies.

Hémoglobine 12 gr. 66 (92,51 %).

Valeur globulaire et leucocytes peu modifiés.

Le 7^e jour l'hémoglobine s'était élevée un peu: 13 gr. 954 (101,12 %) tandis que les hématies restaient à 6.030.000 et les leucocytes baissaient à 5.400.

La valeur globulaire s'élevait à 24 $\mu\mu$ gr. 30 (1,115).

Le 7 mars, il fut ajouté au **protoxalate de fer 6 cc. de carotène** (500 unités Javillier par kilogramme de poids), La régénération commença immédiatement; en trois jours elle était à sa valeur maxima: 7.132.000 globules rouges; 15 gr. 789 d'hémoglobine; 13.600 leucocytes.

La valeur globulaire baissait à 23 $\mu\mu$ gr. 24, le poids s'élevait à 19 kilogrammes.

Ici non plus nous n'avons observé de polyglobulie mais deux jours après avoir remis l'animal au régime de base nous notions encore:

Hématies 7.080.000.

Hémoglobine 15 grammes (108,70 %).

Leucocytes 15.600.

Comme valeur globulaire 22 $\mu\mu$ gr. 19 (1,026).

La chute s'accéléra par la suite.

EXPERIENCE — 33

Chien XII. --- Action du carotène et du lait

Le 30 mars, 63^e jour, le chien XII commença à prendre 1 cc. de solution huileuse de carotène, soit 75 unités Javillier par

kilogramme de poids. Pendant 7 jours, le poids demeurant stable neviron 19 kgrs 500, le nombre des globules rouges s'élevait de 6.900.000 à 8.000.000.

L'hémoglobine s'élevait également de 5 gr. 286 (110,48 %), à 17 gr. 391 (126,03 %), au début plus lentement que les hématies, la valeur globulaire diminuant de 23 $\mu\mu$. gr. 27 (1,072) à 22 $\mu\mu$. gr. 57 (1,036) puis plus rapidement, celle-ci s'élevant à 22 $\mu\mu$. gr. 85 (1,055).

A partir du 7^e jour, le poids a augmenté brusquement de 800 grammes et le 9 avril le minimum observé fut de 6.984.000 hématies, 15 gr. 190 d'hémoglobine (110,08 %) avec 10.000 leucocytes et une valeur globulaire de 22 $\mu\mu$. gr. 86.

Les globules remontaient dès le lendemain à 8.060.000, mais le taux de l'hémoglobine ne s'élevait qu'à 15 gr. 789 et la valeur globulaire baissait à 20 $\mu\mu$. gr. 57 (0,946). Dès la suppression du carotène le nombre des hématies a diminué et la valeur globulaire augmenté.

EXPERIENCE — 34 —

Chien XII. — Régénération avec le carotène le régime de base et le lait

Le 5 mai, 99^e jour de la mise à notre régime, cet animal commença à recevoir 9 cc. de solution huileuse de carotène, soit 700 unités Javillier par kilogramme de poids, dans 150 cc. de lait condensé non sucré. Une fois de plus la réponse fut immédiate. L'ascension du nombre des hématies et de la quantité d'hémoglobine s'est poursuivie avec une régularité parfaite jusqu'à l'interruption de l'administration de ce produit, le 8^e jour.

Le nombre des érythrocytes a passé de 6.640.000 à 7.950.000.

Le taux de l'hémoglobine a passé de 5 gr. à 17 gr. 646 (de 108,70 % à 127,83 %).

Le nombre des leucocytes, 14.000 au début, descendit jusqu'à 8.000 le 6^e jour pour remonter à 14.800 ensuite.

La valeur globulaire a diminué très légèrement: de 23 $\mu\mu$. gr. 72 (1,087) à 23 $\mu\mu$. gr. 39 (1,069).

Le poids a augmenté de: de 19 kgrs 700 à 20 kgrs 300.

*
**

Nos expériences sur la régénération sanguine peuvent être classées d'après le principe agissant,

en régénération spontanée, celles avec le lait, le carotène, la vitamine A, le protoxalate de fer, et les diverses associations que nous avons réalisées. L'étude a été faite dans l'anémie grave, moyenne, légère et sur l'animal normal.

A - REGENERATION SPONTANEE.

Dans la régénération spontanée, l'étude ne peut être faite que dans l'anémie grave et la moyenne; dans la légère, elle est impossible puisque notre régime de base en produit une.

Anémie grave. — Quoique les animaux aient perdu des quantités considérables de sang et que l'hémoglobine soit réduite à moins du tiers de la valeur primitive, la réparation s'est effectuée très rapidement, s'accompagnant uniquement de polychromatophilie, d'anisocytose et d'hématies granuleuses, et rarement pendant un ou deux jours à la fin de la série de saignées, il y a apparition de globules déformés; mais dès que la réascension commence, cette poïkilocytose disparaît. Par contre les anomalies de grandeur paraissant dès les premières saignées, deviennent à certains moments tout à fait remarquables. On observe des globules géants dépassant de beaucoup le diamètre normal et un grand nombre de globules nains. A noter les grandes variations dans la prédominance du type microcytaire ou macrocytaire observées d'un jour à l'autre. Ceci est rendu très apparent par les oscillations de la valeur globulaire. Malgré ces oscillations de détail, la courbe générale de la valeur globulaire est, d'une expérience à la suivante, en baisse continue.

De même que les pertes d'hémoglobine, à la suite d'hémorragies, dépassaient presque toujours celles des globules rouges, la réparation de l'hémoglobine exige plus de temps. Ce sont donc les globules rouges qui augmentent les premiers; l'hémoglobine reste en retard pendant 4 à 5 jours, puis elle augmente plus rapidement mais, très rarement, la valeur globulaire dépasse celle du début de l'expérience. Ce retard a été attribué à un défaut de fer nécessaire. KUNKEL, BAUMANN, par une alimentation riche en fer, ont vu la réparation de l'hémoglobine se faire rapidement. Pour notre part, nous n'avons eu parallélisme ou même plus rapide accroissement de l'hémoglobine que par l'administration de carotène, ou de carotène et de fer lorsque l'état d'anémie durait depuis plusieurs mois; le fer seul n'a pas empêché ce retard.

Les leucocytes subissent une poussée qui semble en rapport avec le degré de la réaction réparatrice. Elle commence à la fin de la série de saignées, arrive le 2° ou 3° jour de repos au voisinage de 30.000 par mmc.; dès la deuxième moitié de la courbe ascensionnelle des autres éléments figurés du sang elle revient à la normale et même passe assez souvent par une phase de leucopénie atteignant 4.000 globules blancs par mmc. L'infection, considérée par MALASSEZ comme cause de cette leucocytose post-hémorragique, manquait chez nos animaux; nous ne pouvons donc lui attribuer aucun rôle. Quant à l'opinion d'ANTONENKO pour qui l'arrivée de la lymphe remplaçant le plasma perdu serait à la base de cette poussée leucocytaire, elle n'explique ni la leucopénie consécutive si souvent observée, ni la chronologie suivie. En effet

le maximum s'observe le 2^e ou le 3^e jour après la cessation des saignées, moment où l'augmentation des globules rouges et de l'hémoglobine est évidente, et nous savons que le plasma se répare le plus rapidement.

Les 9 jours pendant lesquels nous avons observé la régénération sanguine, l'ascension a été pour les globules rouges de 2.013.000, les valeurs extrêmes étant de 1.477.000 et 2.462.000. Si nous examinons cette augmentation dans la première expérience et dans celle observée un mois plus tard nous noterons peu de différence. Ainsi dans les 15 premiers jours, elle a été de 1.993.000 en moyenne. Un mois plus tard 2.447.000, le 3^e, 1.734.000, le 4^e, 2.462.000. Nous voyons que l'augmentation a été sensiblement identique aux différentes périodes de l'anémie, loin d'observer une diminution d'un mois à l'autre. Toute autre a été la manière de se comporter de l'hémoglobine: le premier mois l'ascension a été de 4 gr. 038, le deuxième, de 3 gr. 249, le troisième, de 2 gr. 238. Ainsi assez marquée au début, elle a diminué très régulièrement d'un mois au suivant.

La quantité d'hémoglobine produite pendant les 15 premiers jours — quantité soustraite par nos saignées — a été de 3 gr. 929 en moyenne et par kilogramme du poids de l'animal. Cette quantité varie de la façon suivante d'un mois à l'autre: premier mois, 5 gr. 346; deuxième mois, 4 gr. 242; troisième mois, 3 gr. 159; quatrième mois, 2 gr. 971. La quantité d'hémoglobine produite a ainsi diminué parallèlement à la diminution observée dans l'ascension de sa courbe d'un mois à l'autre.

Cette diminution du pouvoir hématopoïétique n'est pas due à l'épuisement des organes sanguifères, puisque ceux-ci réagissent avec la même intensité au carotène et que, à la suite de l'administration de fer inorganique, elle présente spontanément une élévation. Elle a été attribuée à l'épuisement des réserves en fer de l'organisme. Mais cette interprétation n'est pas tout à fait satisfaisante : nous avons observé malgré la continuation de doses très fortes de produits ferrugineux, une baisse considérable de la quantité d'hémoglobine produite dans des conditions identiques à un mois d'intervalle. Sans doute, d'autres facteurs interviennent et il faudrait une place, à côté des réserves en fer, à celles des substances fondamentales, peut-être, des acides animés suivant la conception de FONTES et THIVOLLE.

Anémie moyenne. — Dans l'anémie de gravité moyenne — l'hémoglobine étant abaissée à la moitié environ de sa valeur primitive — des phénomènes sensiblement identiques, ont été observés. Il y a à peine eu de l'anisocytose, mais la poussée leucocytaire n'a pas manqué, suivie également de leucopénie.

L'ascension des globules rouges a été pendant les neuf premiers jours de 1.700.000. Un mois après, la production a été sensiblement identique. Mais les valeurs sont restées très nettement inférieures aux normales.

L'ascension de l'hémoglobine a été très forte au début atteignant 5 grammes environ. La valeur globulaire qui avait baissé légèrement au début a atteint vers le neuvième jour la normale.

La quantité d'hémoglobine produite en 15 jours, a été de 5 grammes environ par kilogramme de poids — quantité très légèrement inférieure à celle pro-

duite pendant le premier mois également dans l'anémie grave. Mais le mois suivant le même animal a présenté une courbe tout à fait particulière: au lieu de l'ascension simultanée des globules rouges et de l'hémoglobine, une dissociation a été observée. Nous avons vu que les globules rouges se sont élevés à un niveau sensiblement identique à celui de l'expérience précédente; mais ils sont restés très petits et peu colorés. L'hémoglobine en l'absence de toute saignée, a continué à baisser. La valeur globulaire a passé de 0,967 soit 20 μ gr. à 15 μ gr. 53 le neuvième jour.

Ainsi dans l'anémie de gravité moyenne l'effort réparateur, assez marqué au début, s'épuise très rapidement.

Anémie légère. — L'animal très légèrement anémié ou le non saigné ne nous ont pas permis d'étudier la régénération spontanée. Nous savons que notre régime dans ces conditions, non seulement ne favorise pas la réparation sanguine, mais provoque lui-même une anémie, ces observations trouveraient mieux leur place dans l'étude sur la production de l'anémie.

**

D'une façon générale, nous pouvons conclure après nos expériences sur la régénération du sang avec notre régime de base uniquement, que:

1° Toutes choses égales d'ailleurs du côté âge, poids, conditions diététiques, et malgré les variations individuelles, l'intensité de la réparation sanguine a été trouvée fonction du degré de l'anémie réalisée, condition que WHIPPLE qualifie de l'expression imagée de « potentiel hématiformateur ».

2° Elle est en rapport inverse avec la durée de l'anémie.

B. — INFLUENCE DU LAIT

Les courbes obtenues avec le lait concentré non sucré administré avec le régime de base, sont exactement superposables sur celles observées dans la régénération spontanée. Au point de vue qualitatif, nous ne ferions que répéter ce que nous avons déjà dit : même anisocytose, même polychromatophilie, mêmes hématies granuleuses. L'ascension des globules rouges a été identique ; d'abord plus marquée que celle de l'hémoglobine, la valeur globulaire diminuant. Puis ascension relativement plus rapide de l'hémoglobine et tendance à s'élever de la courbe des valeurs globulaires.

Quantitativement, la production d'hémoglobine a également été celle que, par simple calcul, nous aurions pu déduire des expériences sur la régénération spontanée.

Dans l'anémie très légère, même impuissance à en arrêter le progrès.

En somme, les expériences portant sur le lait, nous ont donné les mêmes résultats qu'avec le régime de base uniquement, et elles peuvent être placées dans le même groupe.

Quant à celles où le lait a été associé à d'autres agents, on peut les considérer comme dues à ces agents tout seuls, le lait étant absolument inerte. C'est pourquoi nous en parlerons avec ces agents tout seuls.

C. — POUVOIR ERYTHROPOIETIQUE DU CAROTENE

C'est à l'étude de carotène sur la régénération sanguine, que nous avons consacré le plus grand nombre de nos expériences. Il a été administré, en

solution huileuse, émulsionné dans du lait, associé au fer. Pour tous les résultats que nous mentionnons, la dose utilisée a été de 500 unités Javillier par kilogramme de poids et par jour. Il a toujours été très bien accepté, sans provoquer aucun trouble digestif ou autre. L'action s'est fait sentir immédiatement, dans tous les cas, que l'anémie soit grave, moyenne ou légère.

Anémie grave. — La forme de la réaction réparatrice observée a toujours été celle du premier degré. Nous avons assez insisté sur ces modalités pour n'avoir pas à y revenir. Peut-être observe-t-on des anomalies de formes plus marquées traduisant une hâte plus grande dans la formation des éléments figurés.

Le nombre des globules rouges a augmenté très rapidement surtout au début de chaque expérience. En trois ou quatre jours les valeurs observées en neuf jours pendant la régénération spontanée précédente, ont été dépassées; l'avance a été encore plus marquée sur l'expérience suivante. Presque toujours même, les chiffres normaux ont été dépassés, en neuf jours de près de 1 million et deux fois même de 1 million 720.000 et 1 million 610.000. La forme des hématies devenait plus régulière, diminution du nombre des globules géants et des globules nains. Mais une égalisation complète n'a pas été observée en neuf jours. Il est à remarquer que les quatre ou cinq derniers jours la hausse est moins accentuée, phénomène que nous avons toujours rencontré et que nous pensons pouvoir rattacher à une diminution du pouvoir hématisformateur.

L'ascension a été de 3,317.00 en neuf jours en moyenne. C'est même pendant le deuxième mois de

son administration qu'elle a été la plus forte, 3.661.000.

L'hémoglobine n'a jamais dépassé sa valeur primitive; cependant ses valeurs ont augmenté parfois même dès le premier jour plus rapidement que celles des globules rouges. Ce fait est dû à la très basse valeur globulaire observée à la suite des hémorragies. Tout à fait au début, soit un mois et demi après le commencement des saignées, la valeur globulaire a été ascendante dès le premier jour. L'augmentation de l'hémoglobine observée a été de 6 gr. 199 en moyenne. La première évaluation a été en moyenne de 6 gr 612 et un mois après de 5 gr. 785. Cette légère diminution n'est qu'apparente, elle est due à la très forte diminution observée dans la régénération spontanée d'un mois à l'autre. Elle ne s'est pas observée dans les globules rouges puisqu'il n'y a pas spontanément de chute sensible dans la numération faite à un mois d'intervalle avec le régime de base seul.

Pendant 15 jours, la production d'hémoglobine en grammes en plus de celle produite spontanément, a été, pour le carotène seul, de 45 à 65 grammes, soit par kilogramme de poids en moyenne 3 gr. 200 pour un animal jeune. La production totale a atteint jusqu'à 172 gr. 750 en 15 jours, soit 8 gr. 110 par kilogramme de poids. Les chiffres ont été un peu plus faibles pour l'animal âgé. Cette production d'hémoglobine due au carotène dépend du degré de l'anémie, mais, croît avec sa durée, inversement à celle observée dans la régénération spontanée où la diminution a été du double au simple en quatre mois dans un cas. Ainsi, toujours pour un animal jeune, d'un mois au suivant, loin d'obtenir comme production d'hémoglobine des quantités de plus en plus faibles nous avons

observé le premier mois, 2 gr. 848 par kilogramme de poids en 15 jours et le mois suivant 3 gr. 668. Un chien âgé s'est comporté d'une manière identique: dans la première expérience il a produit 1 gr. 523 par kilogramme, et le mois suivant 1 gr. 908. La proportion est conservée. Dans des expériences faites plus tard mais associées au fer, la production était encore beaucoup plus forte. Cette particularité est tout à fait riche de conséquences: la plupart des agents actifs utilisés dans les anémies, voient leur efficacité diminuer et même se perdre à la deuxième ou troisième rechute, le carotène, par contre, voit son pouvoir augmenter. Si l'on examine attentivement les chiffres obtenus dans nos différentes expériences, on note le fait suivant: plus la régénération spontanée a été intense, moins l'action du carotène s'est fait sentir. Lorsque l'animal a réparé péniblement ses pertes avec le régime de base seul, la quantité totale d'hémoglobine produite, après l'administration de cette substance liposoluble, a atteint ou parfois dépassé, la production totale — due au régime de base et au carotène — d'un animal moins épuisé.

Anémie moyenne. — Ici également la réaction s'est limitée uniquement à la mobilisation des premières réserves des organes hématopoïétiques. Mais — comme nous l'avons relaté plus haut — l'influence de la durée de l'anémie est considérable sur la régénération spontanée, surtout sur celle de l'hémoglobine. Aussi, si la courbe des globules rouges finit par dépasser le nombre auquel elle était arrivée spontanément, celle de l'hémoglobine lui reste nettement inférieure. La courbe de la valeur globulaire reste, elle aussi stationnaire; elle s'élève à peine à la fin de la quinzaine. Comme la production spontanée de l'hé-

moglobine dans la quinzaine suivante, a été presque nulle, l'action du carotène s'est fait sentir quand même. Elle a permis d'obtenir une surproduction de 1 gramme environ par kilogramme de poids. Il est à remarquer, que la régénération spontanée de l'animal étudié, a été très forte et il était à prévoir que l'influence du carotène serait faible.

Anémie légère. — Dans l'anémie légère, le carotène seul ou associé au lait, en très peu de temps, parfois en trois jours a amené la guérison avec disparition des formes de réparation sanguine à la dose de 500 unités Javillier par kilogramme et par jour, et même, plus lentement, à celle de 80 unités.

Animal normal. — Chez l'animal normal, il nous a été impossible de produire de la polyglobulie, même aux doses très fortes de 1.000 unités par jour et par kilogramme. A un moment, il est vrai, l'hémoglobine a dépassé de 1 gramme et les hématies de 300.000 leur valeur primitive.



Le carotène s'est montré un très puissant agent érythropoïétique. C'est lui qui nous a donné les plus fortes élévations des globules rouges aussi bien que de l'hémoglobine et qui en a produit la plus forte quantité. Il a agi sur les anémies de toutes conditions — anémie grave, moyenne, légère; — récentes ou anciennes. L'action a été d'autant plus marquée que l'organisme luttait plus difficilement.

Etant donné les très grandes variations observées d'une forme d'anémie à une autre, nous n'appliquons ces conclusions si favorables qu'aux anémies expérimentales par saignées répétées avec régime privé de substances vertes et fraîches. Agit-il sur

d'autres formes d'anémie? C'est fort probable, mais de nouvelles recherches sont nécessaires.

Nous avons commencé l'étude de son action dans l'anémie obtenue par des injections d'atropine à un chien, avant son repas. Nos travaux ne nous permettent pas encore de conclure; mais nous avons déjà noté, une très rapide guérison dans une anémie de plus de 2.000.000 de globules rouges obtenue par quatre injections de 1 mmg. d'atropine.

D. — ACTION DE LA VITAMINE « A »

On croit que le carotène, carbure d'hydrogène naturel, est la provitamine « A » liposoluble. Il se transforme dans l'organisme en vitamine « A » et c'est uniquement sous cette forme qu'on le retrouve en particulier dans le foie (T. MOORE, N.-S. COPPER). Nous avons ainsi tout naturellement été conduit à rechercher le pouvoir hématopoïétique de cette vitamine « A ». C'est celle extraite du foie de porc que nous avons utilisée en solution huileuse à 1 % à la dose journalière de 500 unités Javillier par kilogramme de poids.

Anémie grave. — Son action, contrairement à ce que nous aurions pu supposer, n'a pas été très puissante, quant à la production d'hémoglobine. Quoique le nombre de globules rouges se soit élevé assez vite les premiers jours surtout, plus lentement après, dépassant en neuf jours de 800.000 à 1.330.000, la valeur initiale, la production totale d'hémoglobine a été faible.

L'ascension des globules rouges avec 2.785.000 en moyenne pour les neuf jours, a été sensiblement identique à celle produite avec le carotène. Seulement,

dès la reprise des saignées, il y a eu une chute très accentuée. Les globules rouges présentaient une anisocytose notable avec prédominance nettement microcytaire.

L'hémoglobine est restée à un niveau très bas n'augmentant même pas plus rapidement à la fin des neuf jours de repos. La valeur globulaire a été une des plus basses observées: jusqu'à 11 $\mu\mu$ gr. 38 (0,522). Ainsi l'état de chlorose a été aggravé.

La production d'hémoglobine a été supérieure à la spontanée de 12 grammes à 12 gr. 300 seulement pendant 15 jours, soit 0 gr. 715 par kilogramme du poids du corps. Cette production est plus de quatre fois moins marquée que sous l'influence du carotène administré à la même dose.

Anémie légère. — Tandis que le carotène produisait une guérison rapide, la vitamine « A » dans l'anémie légère s'est montré non seulement inefficace pour provoquer la régénération, mais encore incapable d'enrayer la progression de l'anémie due au régime.



Ainsi administrée aux mêmes doses que le carotène — et dans des conditions identiques — la vitamine « A » a fait preuve d'un bien plus faible pouvoir formateur d'hémoglobine. L'action sur le nombre des globules rouges n'a été que légèrement inférieure. Comment pouvons-nous expliquer ce phénomène: le carotène, se transformant en vitamine « A » dans l'organisme est très actif et la vitamine elle-même l'est incomparablement moins? Il faut éliminer tout d'abord la possibilité d'une altération du produit utilisé; il nous a été livré en trois reprises

à des semaines d'intervalle. D'ailleurs, des contrôles exécutés sur de jeunes rats blancs soumis à un régime carencé ont montré son activité. Il nous reste à envisager deux éventualités: d'abord la vitamine « A » a pu être détruite dans le tube digestif, enfin le carotène est doué d'un pouvoir personnel agissant peut-être avant sa transformation en vitamine. Nous ne pouvons nous avancer davantage. Mais personnellement, nous penchons à croire au pouvoir érythro-poïétique du carotène: il agit sur la « croissance du sang » comme il agit sur la croissance en général.

E. — ACTION DU PROTOXALE DE FER

C'est moins pour étudier le rôle du fer sur l'hématopoïèse — rôle sur lequel tant de travaux anciens et nouveaux ont paru — que pour déterminer son interaction avec le carotène, que nous avons expérimenté le protoxalate de fer. Il a été administré pur ou avec du lait à la dose volontairement très forte de 0 gr. 500 par jour et ne nous a donné aucun trouble digestif, notamment pas de constipation.

Anémie grave hypohémoglobinique. — Dans l'anémie grave avec valeur globulaire basse, le protoxalate de fer n'a eu d'influence que sur la production de l'hémoglobine. L'augmentation des hématies lente dès le début, a été très régulièrement croissante. L'ascension a été de 2 millions à 2 millions 700.000 en neuf jours, la moyenne étant de 2.336.000. Ce chiffre dépasse à peine celui observé spontanément ou sous l'influence du lait. Mais la rechute au moment de la reprise des saignées a par contre été très lente également.

Les globules blancs ont présenté une courbe peu démonstrative. Celle-ci a été très étalée au début et n'est pas revenue à la normale le neuvième jour.

C'est l'hémoglobine qui a présenté les modifications les plus intéressantes. Dans un état de chlorose marqué avec une valeur globulaire de $11 \mu\text{gr. } 33$ (0,520), l'action favorable a été observée très rapidement et l'ascension de la courbe de celle-ci, commencée dès le deuxième ou troisième jour de l'administration du fer, s'est poursuivie pendant toute la quinzaine. Malgré la reprise des saignées, cette valeur a passé à $17 \mu\text{gr. } 73$ (0,795). Après une administration de six semaines, l'action a été près de deux fois moins marquée, quoique le niveau de l'anémie soit rendu aussi bas par une série de saignées.

La production d'hémoglobine due au fer seulement a été de 27 à 60 grammes en 15 jours et en moyenne de 2 gr. 690 par kilogramme.

Anémie légère hyper-hémoglobinique. — Dans l'anémie légère hyperchromique, l'action du protoxalate de fer, associé ou non au lait, a été presque nulle. Pendant que l'hémoglobine se stabilisait, les globules rouges ont continué à baisser légèrement de sorte que la valeur globulaire s'est élevée légèrement aussi.



Comme nous le verrons lorsqu'il est associé avec le carotène, le fer se comporte différemment suivant les cas: très actif dans les uns, il se montre tout à fait impuissant dans d'autres. WHIPPLE attribue ces différences à l'état des réserves de ce métal dans l'organisme; nous, nous voyons cette divergence liée aux variations de la valeur globulaire.

F. — ASSOCIATION DU CAROTÈNE ET DU PROTOXALATE DE FER

Comme nous pouvions nous y attendre d'après les propriétés respectives du carotène et du fer, l'un agissant particulièrement sur la production et la maturation des globules rouges, l'autre, sur la formation d'hémoglobine, l'association de ces deux produits présente un intérêt considérable. Presque inutile dans les formes d'anémie avec valeur globulaire normale ou élevée — forme où le carotène agira tout seul — elle donne les meilleurs résultats dans les formes hypochromiques. Dans les premières, l'ascension des globules rouges a été de 2.760.000; dans les secondes elle a été de 4.210.000 en 9 jours. La valeur moyenne est sensiblement identique à celle obtenue avec le carotène sans fer. La loi générale de la réparation des éléments du sang est encore respectée: il y a d'abord une élévation des hématies, mais dès le 2^e ou 3^e jour, la « normalisation » des globules progresse parallèlement à leur augmentation.

L'ascension de l'hémoglobine devient plus rapide que celle des hématies. C'est cette association qui a été le véritable traitement de la chlorose; c'est avec elle que nous avons obtenu l'élévation de la valeur globulaire la plus régulière et la plus rapide.

La quantité d'hémoglobine produite a dépassé dans la forme avec chlorose de plus de 87 gr. le chiffre de la régénération spontanée (lequel atteignait en ce moment 50 gr.) pendant 15 jours, soit 5 gr. 770 par kgr. de poids. Ce chiffre est vraiment considérable.

Dans l'anémie avec valeur globulaire voisine de la normale, la production a été beaucoup faible, ne dépassant guère celle obtenue avec le carotène seul.

Dans l'anémie très légère et hyperchromique, nous avons observé une élévation des globules rouges, mais celle de l'hémoglobine, lui est restée inférieure. Ceci a produit une paradoxale diminution de la valeur globulaire. Cette réponse est celle que nous avons déjà reconnue au carotène dans ces formes d'anémie. Ici aussi, le protoxalate de fer n'a modifié en rien l'action du carotène.

Nous avons déjà dit n'avoir pu obtenir chez l'animal normal d'hyperglobulies notables.

*
**

L'association « carotène et fer », dans l'anémie hypochromique, quelle que soit son intensité, a toujours été des plus heureuses. La quantité d'hémoglobine produite a été plus du double de l'accroissement provoqué par le fer seul. Le carotène, lui aussi, a vu son pouvoir augmenter. Ces deux produits ont-ils agi séparément provoquant une sommation des excitations particulières produites sur les organes hématopoïétiques ? Cela est peu vraisemblable. Nous avons vu le carotène agir avec presque autant d'intensité à des doses 5 fois moindres ; la quantité de protoxalate de fer administré est également très forte. Si chacun de ces produits agissait en excitant la moelle osseuse, comment à des doses si fortes, laisseraient-ils la possibilité d'une nouvelle réaction à un autre excitant ? Il est inadmissible de penser à une action sur différents organes ou portions, d'organe hématopoïétiques, chacun excitable par un agent spécial. Bien plus vraisemblable serait l'hypothèse d'une action spécifique exercée par le carotène sur le métabolisme du fer, action plus ou moins analogue à celle de la vitamine « D » sur le métabolisme du

calcium et du phosphore. Ce rôle a été assigné à la vitamine « E » par NINA SIMMONDS, E. BECKER et Mc COLLUM, mais leurs expériences n'entraînent guère la conviction. J.-S. Mc. HARGUE fait fonctionner le facteur liposoluble « A » comme un composé organique colloïdal de cuivre. Le rôle de cet ion dans l'assimilation du fer a été mis en évidence par les nombreuses recherches de F.-S. ROBSCHUIT-ROBBINS et G.-H. WHIPPLE, J. WADDEL, H. STEENBOCK, F.-B. HART et C.-A. ELVEHJEM, R.-W. TITUS, J.-S. HUGUES et H.-V. CAVE.

Quoiqu'il en soit de ces hypothèses, le pouvoir du carotène est évident. Associé au fer dans toutes les formes d'anémie hypochromique, il est susceptible de donner des résultats très heureux. Mais c'est dans l'Oligosidérémie des jeunes enfants que son application serait des plus intéressantes. Le carotène agirait ainsi simultanément sur la croissance de l'enfant, sa résistance à l'infection et sur l'enrichissement du sang.

Conclusions

1° - *La répartition des éléments figurés du sang* varie suivant qu'il s'agit du système artériel central et du système veineux périphérique. Le nombre des globules rouges est plus élevé dans les veines ; par contre la quantité d'hémoglobine, même après oxydation plus complète par agitation à l'air du sang dilué, dépasse rarement celle du sang recueilli par ponction cardiaque. La valeur globulaire est donc plus élevée dans le sang artériel que dans le sang veineux du chien.

2° - *Un régime équilibré*, suffisant au point de vue quantitatif pour empêcher une perte de poids et même pour en permettre une élévation, mais *privé de substances fraîches*, joint à l'absence de soleil, provoque de l'Anémie.

3° - *L'emploi des ponctions du cœur* pour effectuer des saignées en série est très pratique ; il ne donne ni infection, ni épanchements pleuraux ou péricardiques. Seulement après des centaines de piqûres, il y a formation de symphyse péricardique et de sclérose du myocarde pouvant entraîner l'oedème aigu de poumon.

4° - *L'anémie obtenue par des saignées moyennes* de 1 à 1,5 % du poids du corps, mais répétées tous les jours peut atteindre un degré très marqué; au-dessous de 4 gr. d'hémoglobine ou 2 millions de globules rouges, la survie du chien est impossible. Le type d'anémie ainsi obtenu est celui de la chlorose; la valeur globulaire est très diminuée et d'autant plus que l'anémie a une plus longue durée.

5° - *La régénération spontanée* est très rapide, surtout chez l'animal jeune et dans les anémies très marquées. Elle se ralentit lorsque les valeurs sanguines approchent de la normale. Les valeurs globulaires baissent au début, les globules rouges augmentant plus rapidement que l'hémoglobine; ensuite celle-ci augmente plus rapidement et la valeur globulaire s'élève.

En 9 jours les globules augmentent de 2.013.000 en moyenne avec comme valeurs extrêmes 1.477.000 et 2.462.000. L'hémoglobine augmente, en 9 jours également, de 3 gr. 181 en moyenne. La production d'hémoglobine en 15 jours est de 4 gr. 227 par kgr. de poids.

Après plusieurs anémies successives la régénération sanguine est plus lente et moins marquée.

6° - LE CAROTENE A UN POUVOIR ERYTHROPOIETIQUE CONSIDERABLE.

Dans l'*Anémie grave* — moins de 1/3 de l'hémoglobine normale — la régénération qu'il provoque est plus rapide que celle que nous avons obtenue avec le régime de base seul; en 9 jours l'ascension des globules rouges a été de 3.317.000.

avec comme valeurs extrêmes 2.956.000 et 4.232.000; l'ascension pour l'hémoglobine ayant été de 6 gr. 282. En 15 jours la quantité d'hémoglobine produite a dépassé de 60 à 65 grammes celle produite avec le régime de base seul chez l'animal jeune; soit comme production due au carotène en 15 jours et par kgr. de poids, 3 gr. 20. La quantité produite est moindre chez le vieil animal.

Dans les *anémies moyennes* — hémoglobine réduite à la moitié de sa valeur initiale — la production d'hémoglobine est beaucoup moindre — 1 gr.

Dans les *anémies très légères*, les valeurs normales sont atteintes en 2 ou 3 jours.

Le chien normal ne présente pas de polyglobulie même avec des doses considérables de carotène.

7° - La VITAMINE « A » — extrait de foie de porc — s'est montrée dans les mêmes conditions et même sur le même animal, beaucoup moins active que le Carotène. Dans l'*Anémie grave*, la production en 15 jours a été de 12 gr. 15 en moyenne soit 0 gr. 715 par kgr. de poids.

Dans l'*Anémie légère*, l'action a été nulle.

8° - Le LAIT condensé non sucré s'est montré complètement inerte; associé au carotène ou au fer, il n'a modifié en rien leur action.

9° - L'action du PROTOXALATE DE FER est d'intensité très variable suivant que l'Anémie est hypohémoglobinique ou non. Dans l'*Anémie du type chlorose*, la production d'hémoglobine est très marquée et la valeur globulaire s'élève rapidement. En 15 jours la production moyenne d'hémoglobine est de 43 gr. 915 soit 2 gr. 710 par kgr. de poids.

Dans les *Anémie avec valeur globulaire normale ou élevée*, l'action est presque nulle.

10° - *Administrés simultanément, le CAROTENE ET LE PROTOXALATE DE FER ajoutent leurs effets.* Dans l'Anémie du type chlorose, la quantité d'hémoglobine produite dépasse 87 gr. en 15 jours, soit 5 gr. 770 par kg. de poids; tandis que dans l'Anémie avec valeur globulaire normale, le Carotène agit comme s'il était seul.

Vu le Doyen :
BALHAZARD.

Vu le Président de Thèse :
LÉON BINET.

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
CHARLÉTY

BIBLIOGRAPHIE

- ABDERHALDEN (Emil). — « Assimilation des Eisens ». — *Zeitschrift für Biologie*, 1900, xxix, pag. 193.
- ACHARD (Ch.) et BINET (Léon). — « Mesure du temps de coagulation du sang ». — *C. r. de la Société de Biologie*, 10 novembre 1917; LXXX, p. 845.
- ANTONENKO (G.-L.). — « Sur les altérations anatomiques du sang et de la moelle des os longs sous l'influence des fortes saignées ». *Archiv Biologitscheskié Naouki*, 1893; II, p. 516-577.
- BARLOW (O.-W.). — « The influence of inorganic iron on the anemia of rice disease in pigeons ». — *Amer. J. of Physiol.*, 1930; xciii, p. 156-160.
- BARRY (D.-T.) et TORRENS (D.-S.). — « On the regeneration of blood after haemorrhage ». — *J. of Physiol.*, 1926, LXII, p. 192-197.
- BAUDOUIN (A.) et BENARD (Henri). — « Un nouvel instrument (microcolorimètre et néphélémètre) ». — *C. r. de la Soc. de Biol.*, 1^{er} mai 1920; LXXXIII, p. 602.
- BAUMANN (E.-P.). — « The effect of haemorrhage upon the composition of the normal blood compared to its effects during the administration of iron and arsenic ». — *J. of Physiol.*, 1903; xxix, p. 18-38.
- BEDSON (S.-P.) et ZILVA (S.-S.). — « The influence of the vitamin A on the blood platelets of the rats ». — *Brit. J. of exper. Pathol.*, février 1923; IV, p. 5-12.
- BETTMANN. — *Beit. z. path. Anat. u. z. allg. Pathol.*, XXIII, p. 377.

- BINET (Léon) et FOURNIER (Mlle B.). — « La réaction splénique de la saignée ». — *C. r. de la Soc. de Biol.*, 6 novembre 1926; xcv, p. 1141.
- BORCHARDT (W.). — « Knochen Marksverabreichung und Blutungsanämien ». — *Deutsche med. Wschrft*, 28 mars 1930; lvi, p. 521-522.
- BUNGE. — « Ueber des Assimilation des Eisens ». — *Zschrft für physiol. Chem.*, 1885; ix, p. 49-59.
« Ueber die Aufnahme des Eisens in den Organismus des Sægulings ». — *Ibid.*, 1889; xiii, p. 399-406.
- CAPPER (N.S.). — « Carotene and vitamin A. The transformation of Carotene into the Vitamine A shown by a study of the absorbtion spectra of rat-liver oils ». — *Bioch. Journal*, 1930; xxiv, p. 980-982.
- CARNOT (P.) et Mlle DEFLANDRE. — « Sur l'activité hémopoïétique du sérum au cours de la régénération du sang ». — *C. r. hebd. des S. de l'Acad. des Sciences*, 1906; cxxliii, p. 384 et 432.
- CARTLAND (G.-F.) et KOCH (F.-C.). — « Diet proteins and Vitamins as related to heamoglobin production in rat ». — *Amer. J. of Physiol.*, 1928; lxxxvii, p. 249-260.
- CASTLE (W.B.). — « Achlorhydia and pernicious anemia ». — *Royal Soc. of Med.*, 11 juin 1929; in *Brit. med. Journal*, 2 juillet 1929; p. 1120. — « Observation on the etiologic relationship of Achylia gastrica to pernicious Anemia, I. The effect of the administration to patients with pernicious anaemia of the contents of the normal human stomach recovered after the injection of beaf muscle ». — *Amer. Journ. of the med. Sciences*, déc. 1929; p. 748.
- CASTLE W.B.) et TOWNSEND (W.-C.). — « Observation on the etiologic relationship of achylia gastrica to pernicious anaemia. II. The effect of the administration to patients with pernicious anaemia of beaf muscle after incubation with normal human gastric juce ». — *Amer. Journ. of the med. Sciences*, déc. 1929; p. 764.
- COHN (E.-J.), MINOT (G.-R.), ALLES (G.-A.) et SALTER (W.-T.). — « The Nature of the material in liver effective

- in pernicious anaemia. II ». — *J. biol. Ch.*, LXXVII, mai 1928, p. 325-358.
- DAWSON (P.). — « Infusions after severe hemorrhage ». — *Amer. J. of Physiol.*, 1906; III, p. 408.
- DOWNS (A.-W.) et EDDY (N.-B.). — « Influence of tyramin on the number of red corpuscles in the circulating blood ». — *Proc. Soc. exp. Biol. and Med.*, 1930; XXVII, pag. 405-407.
- ELDEN (C.-A.), Warren M. SPERRY, ROBSCHUIT-ROBBINS (F.-S.) et WHIPPLE (G.-H.). — « Blood regeneration in severe Anemia. XII. Potent influence of inorganic ash of apricots, liver, kidney and pineapple ». — *J. biol. Ch.*, LXXIX, p. 563-576; octobre 1928.
« XIII. Influence of certain cooper salts upon hémoglobin output ». — *Ibid.*, p. 577-586.
- ELDERS (C.). — « On the effect of my sprue diet in cases of addisonnare anemia and other cases of severe anemia ». — *Acta medica Scandinavia*, 1927; LXVII, p. 166.
- ELVEHJEM (C.-A.) et HART (E.-B.). — « Iron in nutrition. II. Quantitative methods for the determination of iron in biological materials ». — *J. of Biol. Chem.*, LXVII, p. 43-51; 1926.
« The relation of iron and copper to hemoglobin synthesis in the chick ». — *Ibid.*, octobre 1929; LXXXIV, p. 131-141.
- ELVEHJEM (C.-A.), HERRIN (R.-C.) et HART (F.-B.). — « Iron in nutrition III. The effects of diet on the iron content of milk ». — *Ibid.*, LXXI, p. 255-262; janvier 1927.
- EMILE-WEIL (P.). — « Le traitement de l'anémie pernicieuse progressive par les méthodes de Whipple et de Walinski ». — *Bull. et mém. de la Soc. méd. des hôp. de Paris*, 21 juillet 1927; p. 1169-1172.
- EPPINGER. — Die hepatolinenen Erkrankungen. — Berlin, 1920.
- FABER (Knud). — « The association of achylia and anemia of different types in three members of the same family and the behavior of the color index in pernicious anemia ». — *Arch. of inter. Med.*, déc. 1924, XXXIV, p. 826-832.

- FIRKET (J.). — « Recherches sur l'anémie expérimentale produite par la saponine ». — *C. r. de la Soc. de Biol.*, 1921; LXXXV, p. 727.
- FLEURY (P.) et MARQUE (J.). — « Dosage du fer sanguin par molybdomanganimétrie ». — *Bull de Soc. Chim. Biol.*, 1929; ix, p. 1123.
- FONTES (G.) et THIVOLLE (L.). — « L'anémie de Biermer, maladie par carence ». — *Acad. de Med.*, 23 déc. 1930.
- FREDERICIA (L.-F.). — « Inactivating action of some fats on vitamin A in other fats ». — *J. of Biol. Chem.*, 1924; LXII, p. 471-481.
- GLANZMANN. — *Schweiz. med. Wochenschrift*, 1929; II, p. 975, 1001 et 1035.
- GOERNER (A.). — « The effect of colloidal and crystalloidal metallic compounds in nutritional anemia of the rat ». — *J. Labor. and clin. Med.*, 1929; xv, p. 119-121.
- GREEN (H.-N.) et MELLAMBY (E.). — « Carotene and vitamin A: the anti-infective action of carotene ». — *Brit. J. of exper. Pathol.*, 1930; xi, p. 81-89.
- HART (F.-B.), STEENBOCK (H.), ELVEHJEM (C.-A.) et WADDEL (J.). — « Iron in nutrition. I. Nutritional anemia on whole milk diets and the utilisation of inorganic iron in hemoglobin building ». — *J. biol. Chem.*, août 1925; LXV, p. 67-80.
- HART (F.-B.), ELVEHJEM (C.-A.), WADDEL (J.) et HER-
RIN (R.-C.). — « Iron in nutrition. IV. Nutritional anemia on whole milk diets and its correction with the ash of certain plant and animal tissues or with soluble iron salts ». — *J. Biol. Chem.*, Mars 1927; LXXII, p. 299-320.
- HART (F.-B.), STEENBOCK (C.-A.) et ELVEHJEM (C.-A.). — « VII. Copper as a supplement to iron for hemoglobin building in the rat ». — *Ibidem*, Mai 1928; LXXVII, p. 797-812.
- HAYEM (G.). — Note sur l'action du fer dans l'anémie. — *C. r. de l'Acad. des Sciences*, nov. 1876.
« De la réparation du sang dans l'anémie. Action de l'oxygène ». *C. r. de la Soc. de Biol.*, 1879, p. 177.

- « Action des succédanés du fer » *Ibid.*, 1880, p. 141.
- « De la mort par hémorragie ». *Ann. de Physiol.*, 1888, p. 103-136.
- Leçons sur les maladies du sang. Paris, Masson, I., 1900.
- HEINZ. — « Ueber Blutdegeneration und Regeneration ». — *Zieglers Beiträge*, 1901, XIX.
- IMABUCHI. — *Z. exper Med.*, 1922, XXX, p. 65.
- INAGAKI. — « Die Veränderungen des Blutes nach Blut Verlusten und bei der Neubildung des verlorenen Blutes ». *Z. f. Biol.*, 1907, XXXI.
- JAVILLIER. — « Le carotène et la croissance des animaux ». — *Bull. Soc. Chim. Biol.*, 1930, XXII, p. 554.
- JAVILLIER et Mlle EMERIQUE. — « Données récentes sur l'activité vitaminique du carotène ». *Ibid.*, p. 1355.
- JOHANSEN (A.-H.). — « Achylia in pernicious anemia after liver treatment. Examination after histamin injections ». — *J. of the Amer. Med. Assoc.*, 25 Mai 1929, p. 1728.
- JOLLY (J.). — « Sur la réparation du sang dans un cas d'anémie aiguë posthémorragique ». — *Arch. de Med. Exper.*, juillet 1901.
- « Phénomènes histologiques de la réparation du sang chez les tritons anémiés par un long jeûne ». — *C. r. de la Soc. de Biol.*, 28 déc. 1901, page 1183.
- JOLLY (J.) et STINI (J.). — « Sur les modifications histologiques du sang après les hémorragies ». — *Idem.* 22 juillet 1905, LIX, p. 207.
- KCESSLER, MAURER et LONGHLIN. — *J. Amer. Med. Assoc.* 1926, LXXXVII, p. 476.
- KUNKEL. — « Blutbildung aus anorganischem Eisen ». — *Arch. für die gesamte Physiologie*, 1885, LXI, p. 595-606.
- LABBE (M.) et BEZANÇON. — *Traité d'Hématologie*. Paris, Steinheil. I., 1904.
- LAQUEUR (E.), WOLFF (L.-K.) et DINDEMANSE (E.). — « Ueber den Gehalt der Leber en Vitamin A ». — *Deutsche Med. Wochenschrift*. 7 Septembre 1928, LIV, p. 1495-1497.

- LAQUEUR (E.) et MUNCH (A.-P.-W.). — Ueber ein Leberextrat (Pernamon) zur Behandlung der perniziösen Anæmie ». — *Ibid.*, 8 Juin 1928, p. 951-952.
- LIOTTA. — *Arch. Farmac. Sper.*, 1992, xxx, p. 65.
- Mc CAY (C.-M.). — « The influence of protein, blood, liver, fat, iron and potassium in the diet upon the rate of blood regeneration after hemorrhage in the rat and the dog ». — *Amer. J. of Physiol.*, 1928, LXXXIV, p. 16-35.
- Mc HARGUE (J.-S.). — « The association of copper with substances containing the fat soluble A vitamin ». — *Amer. J. of Physiol.* 1^{er} mai 1925, LXXII, p. 582-594.
- Mc KAYE (Helen M.M.). — « Nutritional anemia in infancy; some observations on a common deficiency disease ». — *Proc. roy. Soc. of Med.*, février 1929, XXII, p. 385-391.
- MALLASSEZ. — Anémie et diminution de la masse sanguine de la grenouille par suite de l'inanition. — *C. r. Soc. Biol.*, 1874, p. 262.
 « Sur la leucocytose consécutive aux hémorragies ». — *Ibid.*, 1878-1879, p. 152.
 « Influence des congestions diverses sur la richesse du sang en globules rouges ». — *Ibid.*, 1893, p. 199.
- MARCELLO HAENDEL et Juan MALLET. — « Anemia por fistula biliar ». — *Revista de la Assoc. med. Argent.*, mai-juin 1929, XLII, 197-204.
- MEYER (E.). — Blut Krankheiten. — *Handbuch der normalen und pathologischen Physiologie* VI², 1928, p. 902.
- MINOT (G.-R.), MURPHY (W.-P.) et STETSON (R.-P.). — The response of the reticulocytes to livertherapy; particularly in pernicious anemia ». — *Amer. J. Med. Sc.*, mais 1928, CLXXV, p. 581-598.
- MINOT (G.-R.), COHN (Ed.-Z.), MURPHY (W.-P.) et LAWSON (H.-A.). — « Treatment of percinious anemia with liver extract: effects upon the production of immature and mature red blood cells ». — *Ibid.*, p. 599-622.
- MITCHELL (Helen S.) et SCHMITT (L.). — « The relation of iron from various sources to nutritional anemia ». — *J. Biol. Chem.*, octobre 1926, LXX, p. 471-486.

- MITCHELL (Helen S.) et VAUGHN (M.). — « The relation of inorganic iron to nutritional anemia ». — *Ibid.*, 1927, LXXV, p. 123-137.
- MITCHELL (Helen S.) et MILLER (Lila). — « Inorganic elements of spinach in the treatment of nutritional anemia ». — *Ibid.*, décembre 1929, LXXXV, p. 355-363.
- MOORE (T.). — « Absence of the liver oil vitamin A from carotene. The conversion of carotene to vitamin A in vivo ». — *Biochem. Journ.*, 1930, XXIV, p. 692-702.
- MOURIQUAND (G.), LEULIER (A.) et Mlle SCHOEN. — « Effets du jus de citron; fortes doses comme formatrices de sang. — *Bull. de l'Acad. de Méd.* CI., p. 733-736.
- MOURIQUAND (G.) et Mlle L. WEILL. — « Diététique et hématopoïèse ». — *Paris Médical*, 2 mai 1931, p. 421.
- NYFELDT (A.). — « Provocation expérimentale d'une anémie pernicieuse ». *C. r. Soc. Biol.*, 1926, xciv, p. 608.
- OTTO (J.-G.) — « Untersuchungen ueber die Blutkörperchenzahl und den Hemoglobin Gehalt ». — *Arch. f. d. gesam. Physiol.*, 1885, xxvi, p. 57-72.
- RANDOIN (Mme L.) et MICHAUX (Mlle A.). — *Compte rendu de l'Acad. des Sciences*, 1927, CLXXXV, p. 365.
- ROBSCHUIT-ROBBINS (F.-S.) et WHIPPLE (G.-H.). — « Blood regeneration in severe anemia. II. Favorable influence of liver heart and skeletal muscle in diet ». — *Amer. J. of Physiol.*, 1924, LXXII, p. 408-418.
- « IV. Green vegetables feeding. » — *Ibid.*, p. 431-35.
- « VI. Influence of kidney chicken and fish livers, and whole fish ». — *Ibid.*, 1927, LXXIX, p. 271-279.
- « XI. Iron effect separate from organ effect in diet ». — *Ibid.*, 1927, LXXXIII, p. 76-83.
- « XIV. A liver fraction potent in pernicious anemia fed alone and combined with whole liver, liver ash and fresh bile ». — *J. experimed Med.*, février 1929 XLIX, p. 215-229.
- « XVII. — Influence of manganese, zinc, copper aluminium, iodine and phosphates ». — *Amer. J. of Physiol.*, 1930, xcii, p. 378-387.
- « XIX. Influence of spinach, cabbages, onions, and orange juice ». — *Ibid.*, p. 400-407.

- ROSE (M.-S.), WAHLTEICH (E.-M.) et BLOOMFIED (E.-L.).
— Influence of whole wheat upon hemoglobine regeneration in albinos rats ». — *Proc. Soc. f. exper. Biol.*, xxvi, p. 322-323.
- SACHETTO (I.). — « I. Sulla localizzazione nel organismo del ferro inorganico somministrato per os in rapporto alle funzione del sistema reticuloendoteliale ». — *G. Biol. e Med.*, Août-Septembre 1926, II, p. 215-228.
- SCHEIDEL (H.). — « Perniziösen anemie nach Magen resektion ». — *Med Klin.*, 14 février 1930, p. 247.
- SCHMITT (M.-B.). — Einfluss eisenarmer und eisen reicher Nahrung. — Iéna 1928.
- SELLING. — *Beitr. z. Path. Anat. u. z. alleg. Path.* LI, p. 576.
- SEYDERHELM et TAUMANN. — « *Klin. Wochst.*, 1927, p. 1177.
- SHOUSE et WHIPPLE (G.-H.). — I. Action de l'injection intra-veineuse d'argent colloïdal sur le système hématopoïétique du chien. — *J. of exper. med.* LIII, 3 mars 1931, p. 413.
- SHOUSE, WARREN (M.-S.) et WHIPPLE (G.-H.). — II. Aplasie de la moëlle et intoxication mortelle des chiens produite par radiation de Röntgen de tous les os. — *Ibid.*, p. 421.
- SHOUSE et WARREN (M.-S.). — III. Action combinée de l'argent colloïdal et des radiations de Röntgen sur le système hémato-poïétique des chiens. — *Ibid.*, p. 439.
- SIMMONDS (Nina), BECKER (E). et Mc COLLUM. — *J. of Biol Chem.*, 1927, LXXIV, p. 68.
- SPERRY (W.-M.), ELDEN (C.-A.), ROBSCHUIT-ROBBINS (F.-S.) et WHIPPLE (G.-H.). — « Blood regeneration in severe anemia. XV. Liver fractions and potent factors »—*J. Biol. Chem.*, février 1929, LXXXI, p. 251-265.
- STEPP. — Avitaminosen. — Berlin 1927.
- SURE (Barnett), KIK (M.-C.) et WALKER (Dorothy J.). — « The effects of avitaminosis on hematopoetic fonction. I. Vitamine A deficiency ». — *J. Biol. Chem.*, août 1929, LXXXIII, p. 375-408.

- TAYLOR (G.-B.), MANWELL (E.-J.), WHIPPLE (G.-H.) et ROBSCHKEIT-ROBBINS (F.-S.). — « Blood regeneration in severe anemia. XX. Conservation of Sheep and Goose haemoglobine given intravenously to form Dog haemoglobin ». — *Amer. J. of Physio.*, 1930, xcii, p. 401-413.
- TITUS (R.-W.), CAVE (H.-W.) et HUGUES (J.-S.). — « The manganese, copper, iron complex as a factor in haemoglobin building ». — *J. Biol. Chem.*, 1928, lxxx, p. 565-570.
- TITUS (R.-W.) et HUGUES (J.-S.). — « The storage of manganese and copper in the animal body and its influence on haemoglobin building ». — *Ibid.*, 1929, lxxxiii, p. 463-467.
- VERZAR (F.) et KOKAS (E.). — « Die Funktion des hämatopoetischen Apparates bei Avitaminosen besonders bei experimentellen Skorbut. Innere Sekretion und Avitaminosen. V. ». — *Pflügers Arch. ges. Physiologie*, 1924, ccvi, p. 88-702.
- WADDEL (J.), STEENBOCK (H.), ELVEHJEM (C.-A.) et HART (F.-B.). — « Iron in nutrition. V. The availability of the rat for studies in anemia ». — *Journal of Biol. Chem.*, mai 1928, lxxvii, p. 769-775.
- WADDEL (J.), ELVEHJEM (C.-A.), STEENBOCK (H.) et HART (F.-B.). — « VI. Iron salts and iron containing ash extracts in the correction of anemia. — *Ibid.*, p. 777-795.
- WADDEL (J.), STEENBOCK (H.) et HART (F.-B.). — « VIII. The ineffectiveness of high doses of iron in curing anemia in the rat ». — *Ibid.*, 1929, lxxx, p. 243-250.
- « X. The Specificity of copper as a supplement to iron in the cure of nutritional anemia ». — *Ibid.*, décembre 1929, lxxxiv, p. 115-130.
- WALLICH (V.) et ABRAMI (P.). — « Des modifications du sang dans les anémies par hémorragies obstétricales ». — *Arch. des maladies du cœur*, décembre 1913.
- WEINBERG (M.) et ALESA (J.). — « Du mécanisme de l'action du foie dans le traitement de l'anémie pernicieuse par la méthode de Whipple ». — *C. r. Soc. Biol.*, 21 juillet 1928, xcix, p. 567-69.

WHIPPLE (G.-H.) et ROBSCHIEDT-ROBBINS (F.-S.). —

« Blood regeneration in severe anemia. I. Standard basal ration bread and experimental methods ». — *Amer. J. of Phys.*, 1^o mai 1924, LXXII, p. 335-407.

« III. Iron reaction favorable. Arsenic and germanium bioxyde almost inert ». — *Ibid.*, p. 419-430.

« V. Influence of striated and smooth muscle feeding ». — *Ibid.*, 1926-1927, LXXIX, p. 260-270.

« VII. Influence of dary products on haemoglobin production ». *Ibid.*, p. 280-288.

« VIII. Influence of bone marrow, spleen, brains and pancreas feedings. The question of organic iron in the diet ». — *Ibid.*, 1927, LXXX, p. 391-399.

« IX. — Influence of fresch and dried fruits ». — *Ibid.*, p. 400-410.

X. Assimilation and conservation of bile pigment blood hæmoglobin and muscle hæmoglobin ». — *Ibid.*, LXXXIII, p. 60-75.

« XIV. Simple experimental anemia and liver extracts ». — *Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med.*, 1927, XXIV p. 860-64.

« XVI. Optimum iron therapy and salt effect ». — *Amer. J. Physiol.*, 1930, XCII, p. 362-377.

« XVIII. Influence of liver and blood sausage, veal, eggs, chicken, and gelatin ». — *Ibid.*, p. 388-399.

WHITE (A.-H.) — « Rapport on the effects of repeated hæmorrhage on the composition of the blood ». — *Brit. med. Journ.* 1896; I p. 836.

WHITEHEAD (R.-W.) et BARLOW (O.-W.). — Studies on the anemia of rice deacease in rats. The influence of vitamin A. B. D., iron, copper, beef muscle and liver on the course and regeneration from the anemia of rice dicease» *Amer. J. Physiop.*, 1929; LXXXIX, p. 542-47. « II. — A comparison of the body weights erythrocyte counts and total blood volumes of normal beriberi, and fasting rats. The influence of lactose mineral oil, and magnesium carbonate on the anemia of rice deacease ». *Ibid.*, p. 548-5554.

WILLIAMSON (C. C.). — « Iron in anemia ». — *Arch. intern. Med.*, septembre 1925; XXXVI, p. 333-354.

WILLS (L.) et MELITA (M.). — Production d'une anémie pernicieuse (du type Bartonella) chez le rat par le régime avitominosé. — *The Brit. Med. Journ.*, 28 juin 1930, N° 3625.

WOLFF (L.-K.), OVERHOFF (J.) et VANECKELEN (M.). — « Carotene und Vitamin A ». — *Deutsche Med. Wochenschrift*, 22 août 1930; p. 438.



IMPRIMERIE
des
TRAVAILLEURS
INTELLECTUELS

9bis, Rue Bellot
PARIS

